

## DRUG CONTAINING CYCLIC AMINE DERIVATIVE

2. W3119-01

Patent number: JP2169569  
Publication date: 1990-06-29  
Inventor: SUGIMOTO HACHIRO; TSUCHIYA YUTAKA; HIGURE KUNIZO; KARIBE NORIO; IIMURA YOICHI; SASAKI ATSUSHI; YAMANISHI YOSHIHARU; OGURA HIROO; ARAKI SHIN; OZASA TAKASHI; KUBOTA ATSUHIKO; OZASA MICHIO; YAMATSU KIYOMI  
Applicant: EISAI CO LTD  
Classification:  
- international: A61K31/40; A61K31/435; A61K31/445; A61K31/47; A61K31/495; A61K31/55; C07D207/09; C07D211/08; C07D211/32; C07D211/40; C07D295/10; C07D401/00; C07D405/12; C07D413/06; C07D471/04; A61K31/40; A61K31/435; A61K31/445; A61K31/47; A61K31/495; A61K31/55; C07D207/00; C07D211/00; C07D295/00; C07D401/00; C07D405/00; C07D413/00; C07D471/00; (IPC1-7): A61K31/40; A61K31/435; A61K31/445; A61K31/47; A61K31/495; A61K31/55; C07D207/09; C07D211/08; C07D211/40; C07D295/10; C07D401/00; C07D405/12; C07D413/06; C07D471/04  
- european:  
Application number: JP19880324620 19881222  
Priority number(s): JP19880324620 19881222

[Report a data error here](#)

## Abstract of JP2169569

NEW MATERIAL: The compound of formula I [J is phenyl, pyridyl, indanyl, indanonyl, alkyl, etc.; B is group of formula II-formula V (R<2> is H or methyl; R<3> is H, alkyl, acyl, phenyl, etc.; R<4> is H, alkyl or phenyl; n is 0-10), etc.; T is N or C; Q is N, C or N-O; K is H, phenyl, arylalkyl, cinnamyl, alkyl, pyridylmethyl, acyl, etc.; q is 1-3] and its salt. EXAMPLE: 1-Benzyl-4-[2-[(1-indanon)-2-yl]] ethylpiperidine hydrochloride. USE: It has strong acetylcholine esterase inhibiting action and choline acetyltransferase activating action and is useful for the remedy and prevention of central nervous diseases. PREPARATION: A compound of formula I wherein B is group of formula V can be produced e.g. by reacting an acid halide of formula VI with a cyclic amine derivative of formula VII in an organic solvent in the presence of a desalting agent.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide





で示される基、式  $-(CH_2)_n-$ 、 $-CH_2-CH_2-(CH_2)_n-$  で示さ

れる基、式  $-(CH_2)_n-$  で示される基（以上の式

中、 $n$  は 0 又は 1~10 の整数を意味する。 $R^2$  は式  $-(CH_2)_n-$  で示されるアルキレン基が置換基を

持たないか、又は 1 つ又は 1 つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。）、式  $-(CH=CH-CH_2)_n-$ （式中、 $n$  は 1~3 の整数を意味する）で示される基、式  $-(CH_2-CH_2)_n-$ （式中、 $n$  は 0 又は 1~3 の整数を意味する）で示される基、式  $-(CH_2-CH)_n-$ （式中、 $n$  は 0 又は 1~5 の整数を意味する）で示され

る基、式  $-C(=O)-CH=CH-CH_2-$  で示される基、式  $-C(=O)-CH_2-CH_2-CH_2-$  で示される基、式  $-CH_2-C(=O)-CH_2-$  で示される基、式  $-CH_2-CH_2-C(=O)-CH_2-$  で示される基、式  $-CH_2-CH_2-C(=O)-NH-(CH_2)_n-$  で示さ

れる基、式  $-NH-$  で示される基、式  $-O-$  で示される基、式  $-S-$  で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。

$\uparrow$  は置換原子又は置換原子を意味する。

$\uparrow$  は置換原子、置換原子又は式  $>N-O-$  で示される基を意味する。

$R$  は水素原子、置換基しくは高置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されてもよいシナミル基、低級アルキル基、ビシゾルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意味する。

$m$  は 1~3 の整数を意味する。

式中、 $CH_2$  は単結合若しくは二重結合を意味する。]

で表される環状アミン誘導体及びその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする治療薬（記憶の治療・予防剤）。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 〔産業上の利用分野〕

本発明は、新規環状アミン誘導体を有効成分とする医薬品に関する。

#### 〔発明に至る背景及び従来技術〕

老年人口が急激に増大する中で、アルツハイマー型老年痴呆などの老年痴呆の治療法を確立することが急務されている。

しかしながら、現在のところ、老年痴呆を薬物で治療する試みは種々なされているが、これらの疾患に根本的に有効とされる薬剤は今のところ存在しない。

これらの疾患の治療薬の開発は種々の方向から研究されているが、有力な方向としてアルツハイマー型老年痴呆は、脳のコリン作動性機能低下を伴うことから、アセチルコリン前駆物質、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の方向から開発することが提案され、実際にも試みられている。代表的なものとして、抗コリンエステラーゼ阻害剤として、フィゾスチグミン、ネトラ

ヒドロアミノアタリジンなどがあるが、これらの薬剤は効果が十分でない、好ましくない副作用があるなどの欠点を有しており、決定的な治療薬はないのが現状である。

更に、最近コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 賦活作用もこれらの疾患の治療に有効であることが注目されている。

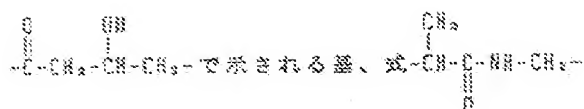
そこで本発明者は、この作用を有する化合物について長年にわたって鋭意研究を重ねてきた。

その結果、後で述べる一般式 (I) で示される環状アミン誘導体が、所期の目的を達することが可能であることを見出した。

具体的には下記の構造式 (I) で表される本発明化合物は、優れたコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 賦活作用を有し、更に強力かつ選択性の高い抗アセチルコリンエステラーゼ活性を有するため、脳内のアセチルコリンを増量すること、記憶障害モデルで有効であること、及び従来この分野で利用されているフィゾスチ







で示される基、式  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$  で示される基、式  $-\text{NH}-$  で示される基、式  $-\text{O}-$  で示される基、式  $-\text{S}-$  で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。

Yは窒素原子又は炭素原子を意味する。

Zは窒素原子、炭素原子又は式  $\text{Y}-\text{O}$  で示される基を意味する。

Xは水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されてもよいシナミル基、低級アルキル基、ピリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意味する。

qは1~3の整数を意味する。

エチル-2-メチルプロピル基などを意味する。これらのうち好ましい基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基などを挙げることができ、最も好ましいものはメチル基である。

Jにおける「置換若しくは無置換の次に示す基」：①フェニル基、②ピリジル基、③ピラジル基、④キノリル基、⑤シクロヘキシル基、⑥キノキサリル基又は⑦フリル基」という定義において、置換基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基などの炭素数1~8の低級アルキル基；メトキシ基、エトキシ基など上記の低級アルキル基に対応する低級アルコキシ基；ニトロ基；塩基、臭素、フッ素などのハロゲン；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、n-ブチロキシカルボニル基など、上記の低級アルコキシ基に対応する低級アルコキ

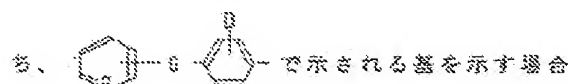
式中、 $\text{---}$ は単結合若しくは二重結合を意味する。]

本発明化合物(I)における上記の定義において、J, K, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>にみられる低級アルキル基とは、炭素数1~8の直鎖若しくは分枝状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基（アミル基）、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-

シカルボニル基；アミノ基；モノ低級アルキルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；カルバモイル基；アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、ペンチリルアミノ基、ジバロイルアミノ基など、炭素数1~8の脂肪族飽和モノカルボン酸から誘導されるアシルアミノ基；シクロヘキシルオキシカルボニル基などのシクロアルキルオキシカルボニル基；メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基などの低級アルキルアミノカルボニル基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、n-プロピルカルボニルオキシ基など前記に定義した低級アルキル基に対応する低級アルキルカルボニルオキシ基；トリフルオロメチル基などに代表されるハロゲン化低級アルキル基；水酸基；ホルミル基；エトキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基などの低級アルコキシ低級アルキル基などを挙げる事ができる。上記の置換基の説明において、「低級アルキル基」、

「低級アルコキシ基」とは、前記の定義から派生する基をすべて含むものとする。置換基は同一又は異なる1〜3個で置換されていてもよい。

更にフェニル基の場合は、次の如き場合も置換されたフェニル基に含まれるものとする。即ち、




(式中、R は式-C(=O)- で示される基、式-O-C(=O)- で

示される基、式-O- で示される基、式-CH<sub>2</sub>-NH-C(=O)-

で示される基、式-CH<sub>2</sub>-O- で示される基、式-

CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>- で示される基、式-CH<sub>2</sub>-で示される基

又は式-CH<sub>2</sub>-で示される基を意味する。R は炭素原子又は窒素原子を意味する。

これらのうち、フェニル基に好ましい置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン化低級アルキル基、低級ア

ルコキシカルボニル基、ホルミル基、水酸基、低級アルコキシ低級アルキル基、ハロゲン、ベンゾイル基、ベンジルスルホニル基などを挙げることができる。置換基は同一又は相異なって2つ以上でもよい。

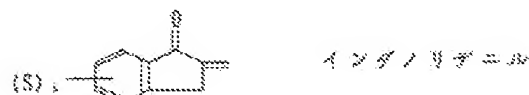
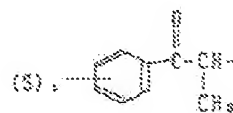
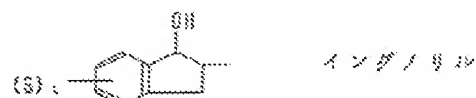
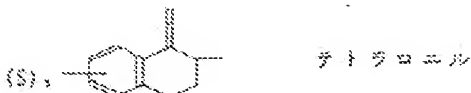
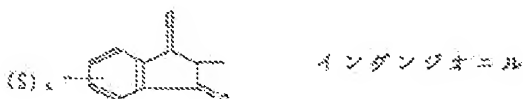
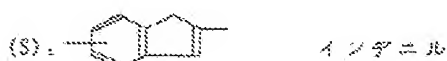
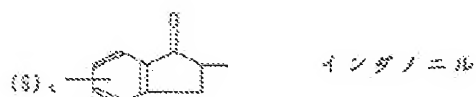
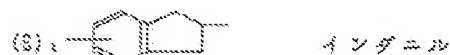
ピラジル基に好ましい基としては、低級アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子などを挙げることができる。

ピラジル基に好ましい基としては、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、アシルアミノ基、カルバモイル基、シクロアルキルオキシカルボニル基などを挙げることができる。

また、Jとしてのピリジル基は、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基が望ましく、ピラジル基は2-ピラジル基が望ましく、キノリル基は2-キノリル基又は2-キノリル基が望ましく、キノキサリル基は2-キノキサリル基又は3-キノキサリル基が望ましく、フリル基は2-フリル基が望ましい。

Jの定義において、G1グループに記載されて

いる①〜⑧について、その代表例を示せば以下のとおりである。



上記一連の式において、xは0又は1〜4の整数を意味し、yは同一又は相異なる前記したJ (G)の定義における置換基のうち1つ又は水素原子を意味するが、好ましくは水素原子（無置換）、低級アルキル基又は低級アルコキシ基をあげることができる。更に、フェニル環の隣りあう炭素間でメチレンジオキシ基、エチレンジ

オキシ基などのアルキレンジオキシ基で置換されていてもよい。

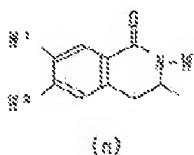
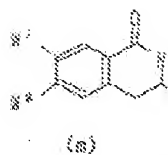
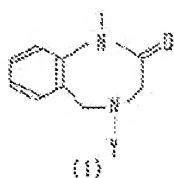
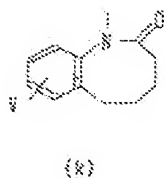
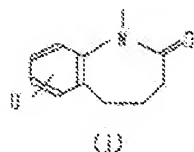
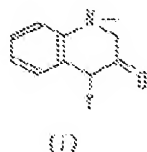
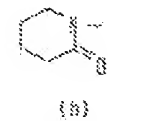
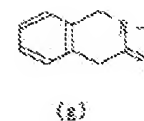
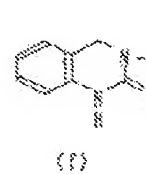
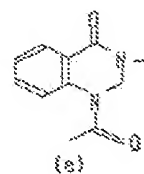
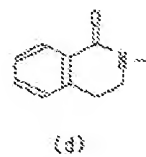
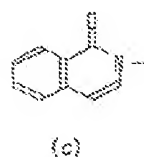
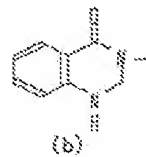
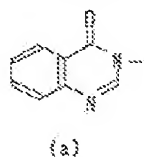
これらのうち最も好ましい場合は、置換後若しくはメトキシ基が1〜3個置換されている場合である。

なお、上記のインダノリジニルはJの定義におけるフェニル基が置換されていてもよい二価の基の例である。すなわちJの②のインダノリルから誘導される代表的な二価の基である。

Jの定義において、環状アミド化合物から誘導される一価の基とは、例えばキナゾロン、テトラヒドロイソキノリン-オン、テトラヒドロベンゾジアゼピン-オン、ヘキサヒドロベンゾアゾピン-オンなどを挙げることができるが、構造式中に環状アミドが存在すればよく、これらのみに限定されない。単環もしくは融合ヘテロ環から誘導される環状アミドがありうるが、融合ヘテロ環としては、フェニル環との融合ヘテロ環が好ましい。この場合、フェニル環は炭素数1〜6の低級アルキル基、好ましくは

メチル基、炭素数1〜6の低級アルコキシ基、好ましくはメトキシ基あるいはハロゲン原子によって置換されていてもよい。

好ましい例を挙げれば次の通りである。



上記の式中で、式(i), (j)におけるRは水素原子又は低級アルキル基を意味し、式(k)におけるRは水素原子又は低級アルコキシ基、式(m), (n)におけるR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、R<sup>1</sup>は水素原子又は低級アルキル基を意味する。

なお、式(j), (l)において、右側の環は7員

環であり、式(k)において右側の環は8員環である。

Jの上記の定義のうち最も好ましいものは、フェニル環が置換されてもよいインダノンから誘導される一価の基、環状アミド化合物から誘導される一価の基である。

Kの定義において、式-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で示される基

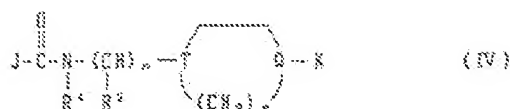
は、R<sup>3</sup>が水素原子である場合は式-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表され、更にアルキレン鎖のいずれかの炭素原子に1つ又はそれ以上のメチル基が結合していてもよいことを意味する。この場合、好ましくはnは1〜2である。

また、Kの一連の基において、基内にアミド基を有する場合も好ましい基の一つである。

更に好ましい基としては、式-(CH<sub>2</sub>-CH=CH)<sub>b</sub>- (式中、bは1〜2の整数を意味する)で示される基、式-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>- (式中、cは0又は1〜9の整数を意味する)で示される基、式-(CH<sub>2</sub>-CH)<sub>d</sub>- (式中、dは0又は1〜5の整数を意味する)







(式中、J, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, n, T, q, K は前記の意味を有し、Hal はハロゲン原子を意味する。)

即ち、一般式 (II) で表される酸ハロゲン化合物と、一般式 (III) で表される環状アミン誘導体を、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミンなどの脱塩剤の存在下に、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド (DMF) などの有機溶媒中、氷冷、室温もしくは加熱により反応させ、容易に目的物質の一つである化合物 (IV) を得ることができる。

#### 製造方法 B

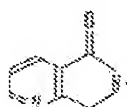
J がキノザロン、テトラヒドロイソキノリン-2-オン、テトラヒドロベンゾジアゼピン-2-オン、ヘキサヒドロベンゾアゾピン-2-オンか

(式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子であり、p は 1~3 の整数であり、Z は式 -CH<sub>2</sub>- で示される

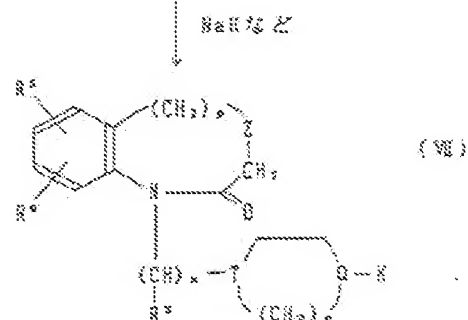
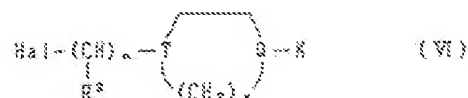
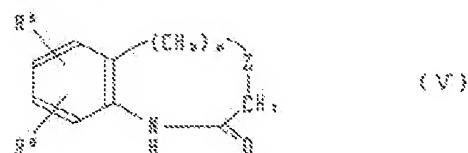
基、又は式  $\text{R}^3-\text{N}-$  (式中、R<sup>3</sup> は水素原子又は低級アルキル基を示す) で示される基を意味する。Hal, R<sup>1</sup>, n, T, q, K は前記の意味を有する。)

即ち、一般式 (V) で表される置換-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-2-オンを、例えばジメチルホルムアミド溶媒中で、一般式 (VI) で表される化合物と、例えばナトリウムハイドライドの存在下に縮合して、目的物質の一つである (VII) を得ることができる。

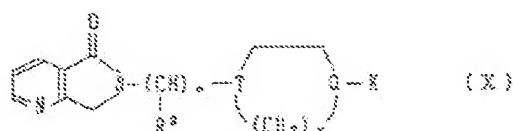
#### 製造方法 C

J が式  で示される基であり、かつ B が  $-(\text{CH}_2)_n-$  で示される基である場合は次

ら選択された環状アミド化合物から誘導される一価の基である場合は次のような方法でも製造することができる。



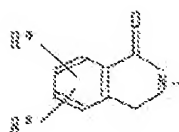
の製造方法によっても製造できる。



即ち、2-ヒドロキシメチルニコチン酸ラクトン (VIII) と、一般式 (IX) で表される化合物とを、余法により反応せしめて、目的物質の一つである一般式 (X) で表される化合物を得ることができる。反応温度は 200℃前後が好ましい。

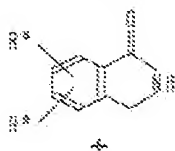
## 製造方法 D

一般式 (I) において、J が式

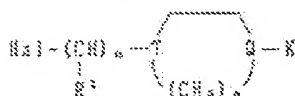


であり、R が式  $-(CH)_n-$  で表される基である場

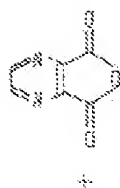
合 ( $R^1, R^2$  は前記の  $R^1, R^2$  の定義と同様の意味を有する。n, R は前記と同様の意味を有する。) は次の製造方法によっても製造できる。



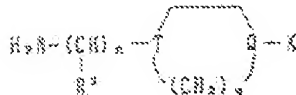
(XI)



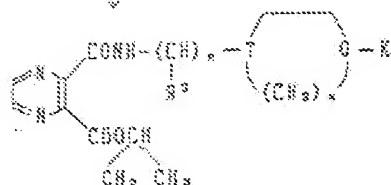
(VI)



(XII)

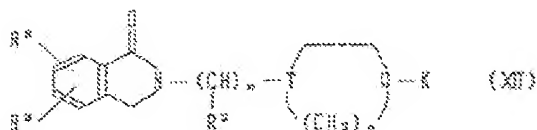


(IX)



(XIII)

即ち、2,3-ビスアジリカルボン酸無水物 (XII) を、例えばイソプロピルアルコール中に加え還流する。アルコールを留去したのち、一般式 (IX) で表される化合物と、例えばテトラヒドロフランなどの溶媒中反応させることにより、目的物質の一つである化合物 (XIII) を得ること

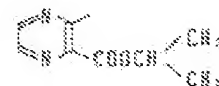


(XIV)

即ち、一般式 (XI) で表される置換2,3-ジヒドロアジリジン (2,4-b) ベンゼンと、一般式 (VI) で表される化合物とを、例えば水溶液ナトリウム存在下に、例えばジメチルホルムアミドなどの溶媒中、加熱下に反応せしめて、目的物質の一つである化合物 (XIV) を得ることができる。

## 製造方法 E

一般式 (I) において、J が



であり、R が式  $-CONH-(CH)_n-$  で表される基である場合は次の製造方法でも製造することができる。

製造方法 F

製造方法 F

## 製造方法 F

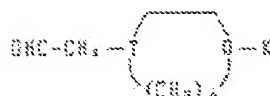
一般式 (I) において、J が置換されてもよいフェニル基であり、R が式  $-C(=O)-(CH)_n-$  で示さ

れる基、又は式  $-C(=O)-CH_2-CH(OH)-CH_2-$  で示される基である場合は、次の方法によっても製造することができる。下記の式中、 $R^1, R^2$  は前記の J(a) の定義における置換基を意味する。

製造方法 G

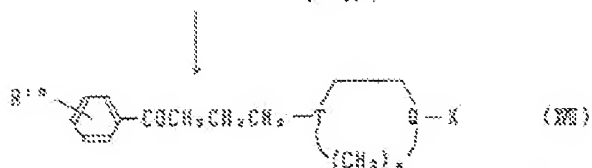


(XV)



(XVI)

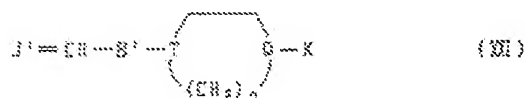




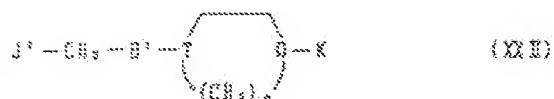
即ち、例えばテトラヒドロフランなどの溶媒中で、ジイソプロピルアミン、n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液を加え、約-80℃の温度にて、一般式 (XI) で表されるアセトフェノンと、一般式 (XII) で表される化合物と縮合し、化合物 (XII) を得る。これを、例えばp-トルエンスルホン酸の存在下、例えばトルエンなどの溶媒中で脱水した後、常法により接触還元すると、目的物質の一つである化合物 (XII) が得られる。

#### 製造方法 G

本発明において、Jが(6)で定義されるものの中で、フェニル基が置換されてもよい①インダニル、②インダノニル、③インダンジオニル、



還元

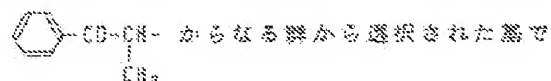


(式中、J'はJが上記の定義である場合を示し、B'は上記のBの定義において最左端の炭素原子に結合している基を除いた残基を意味する。)

即ち、一般式 (XIII) で表されるホスホナートに一般式 (XIV) で表されるアルデヒド化合物を反応せしめて (Wittig反応)、目的物質の一つである一般式 (XIV) で表される化合物を得、次いでこれを接触還元して目的物質の一つである化合物 (XIV) を得ることができる。

Wittig反応を行う際の触媒としては、例えばナトリウムメタレート (NaOEt)、ナトリウムエ

④テトラコニル、⑤ペンズスベロニル又は⑥式



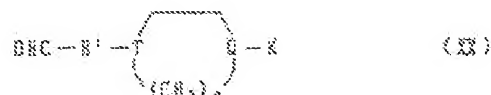
あり、かつRが  $-(\text{CH}_2)_b-$  で示される基、式

$=(\text{CH}=\text{CH}=\text{CH})_c-$  (式中、bは1~3の整数を意味する) で示される基、式  $=\text{CH}-(\text{CH}_2)_d-$  (式中、cは0又は1~9の整数を意味する) で示される基、又は式  $=(\text{CH}=\text{CH})_d-$  (式中、dは0又は1~5の整数を意味する) で示される基である場合は、例えば次の二つの方法によって製造できる。

#### 製造方法 1



+

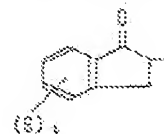


塩基

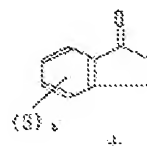
チラート (EtONa)、t-BuOK、NaH などを挙げる。この際触媒としては、例えばテトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、エーテル、ニトロメタン、ジメチルスルホキシド (DMSO) などを挙げる。また、反応温度は室温から100℃程度が好ましい結果を与える。

接触還元を行う際は、例えばパラジウム炭素、ランニッケル、ロジウム炭素などを触媒として用いることが好ましい結果を与える。

なお、Jが式



で示される基である場合を具体的に示せば、以下のとおりである。

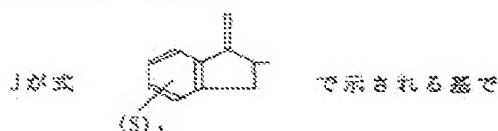




ドを生成させ、好ましくは約-80℃の温度でこれに上記の一般式 (XII) で表される化合物を加える。次いで一般式 (IX) で表されるアルデヒド体を加えて常法により反応せしめ、室温まで昇温させることによって脱水させ、エノン体である一般式 (XIII) で表される化合物を得る。

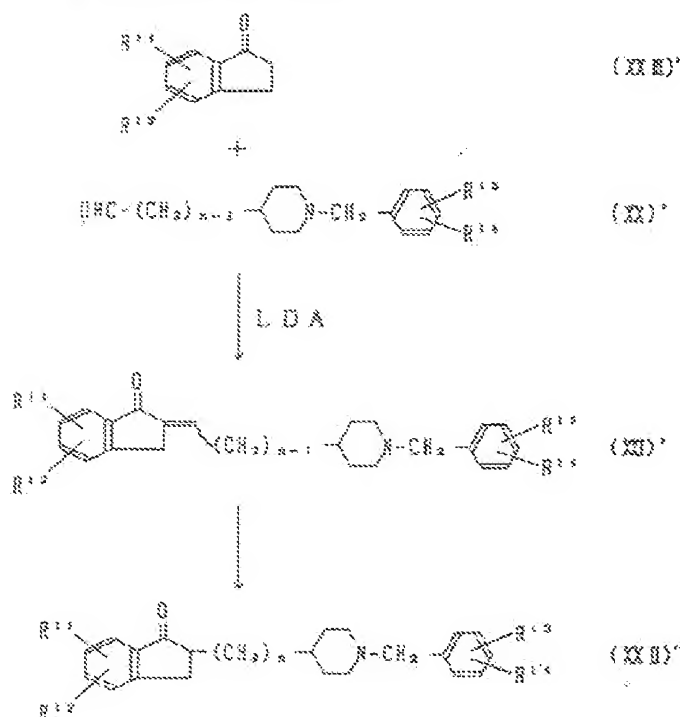
本反応の別方法として、両者 (XII) と (IX) をテトラヒドロフランなどの溶媒に溶解し、約0℃にて、例えばナトリウムメチラートなどの塩基を加えて、室温にて反応させることによる方法によっても製造することができる。


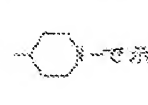
上記の製造方法によって得られたエノン体 (XIII) を前記に示したと同様の方法により還元することにより、一般式 (XIV) で表される化合物を得ることができる。

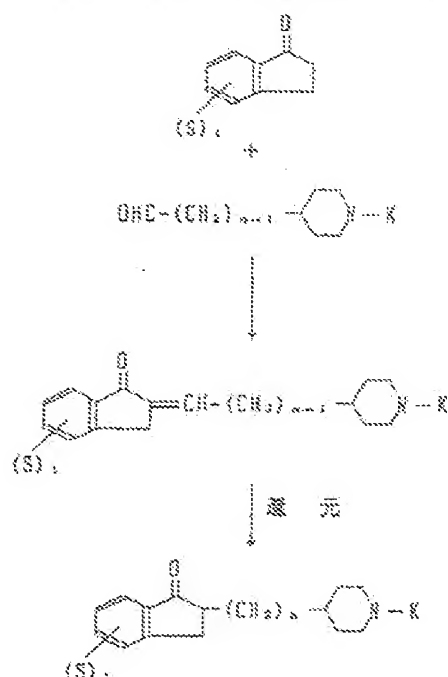


あり、Bが式  $-(CH_2)_n-$  で示される基であり、式

製造方法 I に記載したと同様に、一具体例を示せば次の通りである。

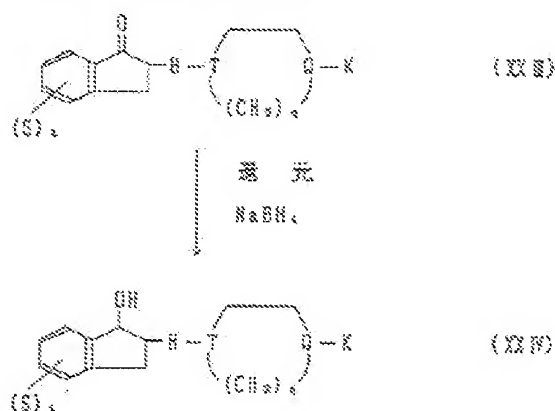


が式  が式  で示される基である場合を具体的に示せば以下のとおりである。



#### 製造方法 H

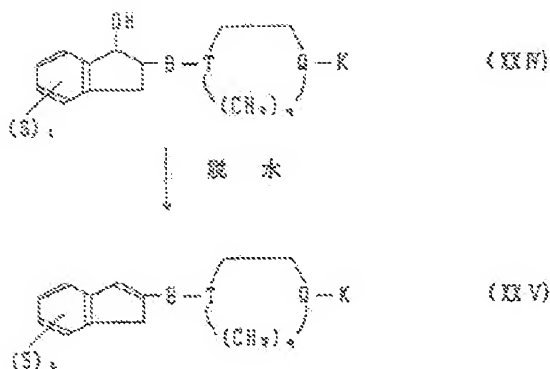
Jがフェニル基の部分が置換されてもよいインダノリル基である場合は、以下の方法によって製造することができる。



即ち、化合物 (XII) を0℃～室温にて、例えば水酸化ナトリウムなどで還元することにより、目的物質の一つである化合物 (XIV) を得ることができる。この場合の溶媒は、例えばメタノールなどが好ましい。

#### 製造方法 I

Jがフェニル基の部分が置換されていてもよいインデニル基を示す場合は、以下の方法によっても製造することができる。



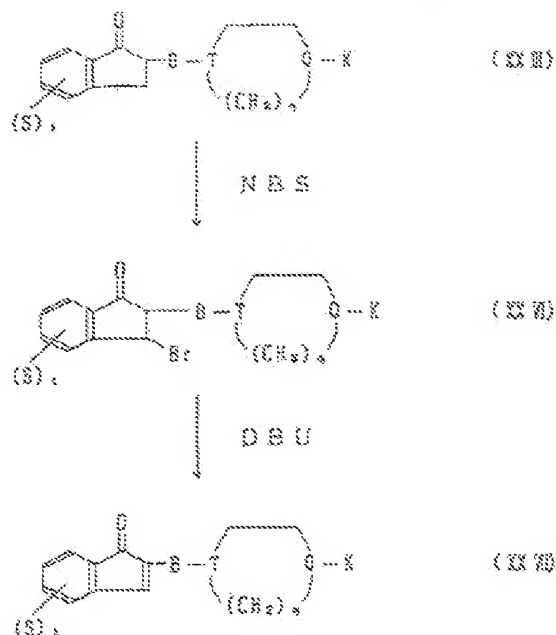
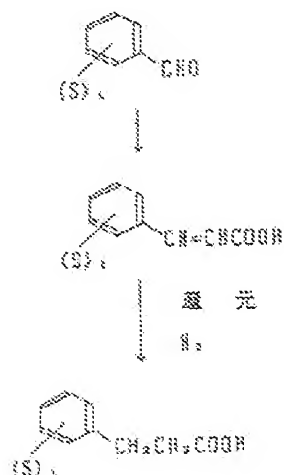
即ち、化合物 (XXIV) を常法により塩酸などの存在下脱水させて、目的物質の一つである化合物 (XXV) を得ることができる。

#### 製造方法 J

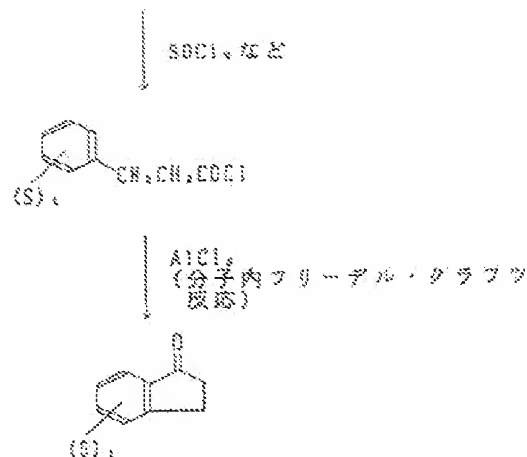
Jがフェニル基の部分置換されていてもよいインデノニル基を示す場合は、以下の方法によっても製造することができる。

ランなどの溶液中、1,1-ジアザビントロ (S, 4.0) ウンデターマーエン (DBU) とともに加熱還流することによりβ-脱離を行い、インデノニル化合物 (XXVI) を得る。なお、上記のブロン体は、他のハロゲンでも反応は可能である。

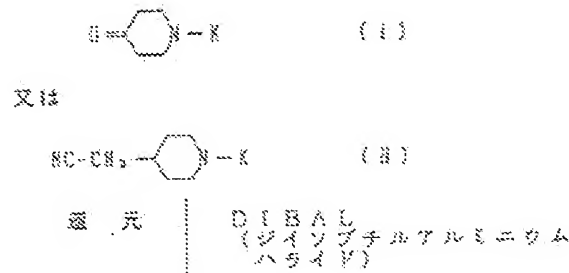
なお、製造方法 G~J において、出発物質として用いるインデノニル類は市販品を用いるか又は以下の方法により製造される。

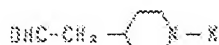


即ち、一般式 (XXIII) で表されるインデノニル化合物を、例えば四塩化炭素などの溶液中、N-ブロンコハタ酸イミド (NBS) と過酸化ベンゾイルとともに加熱還流してブロン化し、次にこのブロン体 (XXVI) を、例えばテトラヒドロフ



一万、アルデヒド体は例えば以下の方法により製造することができる。





即ち上記の如く、式 (I) 又は式 (II) で示される化合物を出発物質とし、これを上記の方法によりアルデヒド体とし、これを下記に示すウィテッチ反応などを繰り返したり、組み合わせたことにより増炭反応を行い、目的とする出発物質を得ることができる。

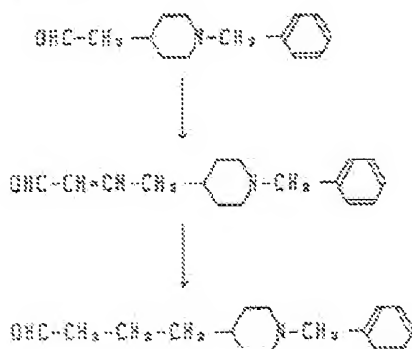
ウィテッチ試薬としては、例えば 1 炭素増長のときはメトキシメチレントリフェニルホスホランを用い、2 炭素増長のときはホルミルメチレントリフェニルホスホランを用いる。

メトキシメチレントリフェニルホスホランは、メトキシメチレントリフェニルホスホニウムクロライドとトリブチルリチウムとから、例えばエーテル又はテトラヒドロフラン中で生成させる。この中にケトン体又はアルデヒド体を加えてメトキシビニル体とした後、酸処理によってアルデヒドを合成することができる。

特定の場合作の具体例を以下に示す。

炭などが好ましい。

#### 具体例 2



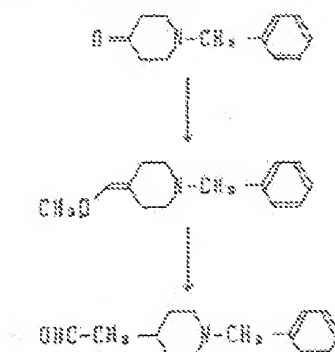
以上のようにして得られる一般式 (I) の化合物及びその酸付加塩は各種老人性痴呆症、特にアルツハイマー型老年痴呆の治療に有用である。

一般式 (I) で示される化合物及びその酸付加塩の有用性を示すために、薬理試験結果を以下に説明する。

#### 実験例 1

In vitro アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

#### 具体例 1



一方、ホルミルメチレントリフェニルホスホランを用いる場合は、原料となるケトン体又はアルデヒド体のエーテル、テトラヒドロフラン又はベンゼン溶液中にウィテッチ試薬を加え、室温から加熱還流することによって合成することができる。

このようにして合成した不飽和アルデヒド体は、必要により接触還元して飽和アルデヒド体とすることができる。この際の触媒としては、パラジウム炭素、ラネーニッケル、ロジウム炭

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、マウス脳ホモジネートを用いて、Ellman の方法に準拠してエステラーゼ活性を測定した。マウス脳ホモジネートに、底質としてアセチルチオコリン、被検体及び D T N B を添加し、インキュベーション後、生成したチオコリンが D T N B と反応し、生じる黄色産物を 412nm における吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。

被検体のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性は 50% 阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) で表した。

結果を表 1 に示す。

1) Ellman, E. L., Courtney, K. D., Andres, V., and Featherstone, R. M. (1961) *Biochem. Pharmacol.*, 1, 88 ~ 95

表 1

化合物	AChE阻害活性 IC <sub>50</sub> (μM)	化合物	AChE阻害活性 IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.23	32	0.8
4	0.0053	35	0.00082
5	0.10	36	0.0015
6	0.017	39	0.15
8	0.013	41	0.025
9	0.051	43	0.030
10	0.009	55	0.38
11	0.038	58	0.019
12	0.040	62	0.20
13	0.026	64	1.0
14	0.038	66	0.017
15	0.004	72	0.0075
17	0.052	75	0.0016
18	0.66	77	0.10
19	0.064	80	0.26
20	0.54	82	0.020
21	59	99	0.018
23	0.072	100	0.025
24	1.1	106	0.085
26	24	111	0.11
27	0.41	130	0.19
30	0.001	134	2.8
31	0.004	168	0.004

表 1 (続 前)

化合物	AChE阻害活性 IC <sub>50</sub> (μM)	化合物	AChE阻害活性 IC <sub>50</sub> (μM)
188	0.081	215	0.0042
189	0.012	218	0.017
190	0.02	217	0.14
191	0.085	221	0.033
192	0.013	222	0.011
193	0.2	223	0.0034
194	0.080	224	0.003
195	0.0071	225	0.48
196	0.0012	226	0.0049
197	0.38	227	0.01
198	0.0054	228	0.002
199	0.023	229	0.04
203	0.006	230	0.18
204	0.035	231	0.004
205	0.014	232	0.1
206	0.41	233	0.049
207	0.043	234	0.0018
208	0.002	235	0.22
209	0.45	236	0.072
210	0.06	238	0.18
212	0.5	240	0.0038
213	0.05	241	0.22
214	0.0034	243	0.02

## 実験例 2

## Ex vivo アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

ラットに被検体を経口投与し、その1時間後に大脳半球を採取し、ホモジナイズ後、アセチルコリンエステラーゼ活性を測定した。なお、生理食塩水投与群を対照とした。

結果を表2に示す。

表 2

化合物名	用 量 (mg/kg)	AChE阻害作用 (%)
Saline		0
4	1	5 *
	3	17 **
	10	39 **
	30	47 **
15	10	5
	30	14 **
	100	18 **

## 実験例 3

スコポリアミンの受動回避学習障害に対する作用<sup>\*1</sup>

Mistar系雄性的ラットを用い、装置としてはstep through型の明暗箱を使用した。試行の1時間前に被検体を経口投与し、30分前にスコポリアミン0.5mg/kg(i.p.)を処置した。訓練試行では明室に動物を入れ、暗室に入った直後にギロチンドアを閉め電気ショックを床のグリッドから与えた。8時間後に保持試行として再び動物を明室に入れ、暗室に入るまでの時間を測定し評価した。

効果は生食投与群とスコポリアミン投与群の反応時間の差を100%とし被検体により何%拮抗したか(Reverse%)で表した。

\*1 Z. Bokorinnecky & Jarvik: Int. J. Neuropharmacol 5, 217~222 (1967)

結果を表3に示す。

表 3

化合物名	用 量 (mg/kg)	Reversion%
4	0.125	55
	0.25	35*
13	0.25	23
	0.5	27
18	1.0	51
	2.0	39
19	0.5	37
	1.0	29
79	0.5	22
	1.0	33

#### 実験例4

#### コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 賦活 活性の測定

ラット胎児の脳神経細胞の培養並びに神経細胞  
中コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT)  
活性の測定

Heftli<sup>1)</sup> の方法に準じてラット胎児の脳  
神経細胞の培養を行った。ウィスター系雌性  
ラット17日胎の胎児大脳半球をトリプシン処  
理した。細胞数を  $2 \times 10^5$  個/0.5ml に調整し、  
同時に被験化合物を添加してマイクロプレ  
ートに移し、37℃、95%CO<sub>2</sub>-5%O<sub>2</sub> で7日間培養  
した。マイクロプレート中の培養神経細胞の  
ChAT活性はPonnus<sup>2)</sup> の方法に準じて測定した。  
神経細胞培養液に <sup>14</sup>C-Acetyl Coenzyme A を  
加えて1時間反応させ、生成した <sup>14</sup>C-Acetyl-  
choline をテトラフェニルボロン存在下トル  
エンにて抽出し、液体シンチレーションカウ  
ンターにて測定し、ChAT活性を求めた。機体  
のChAT賦活作用はコントロール%で表した。  
結果を表4に示す。

- 1) F. Heftli, J. Haytikh, F. Ekenstein,  
H. Goehn, R. Heuman and M. Schwab, Neuro-  
science, 14, 55-63 (1985)

- 2) P. Ponnus : J. Neurochem., 24, 407-409  
(1975)

表 4

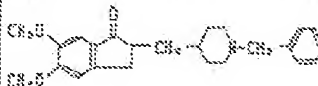
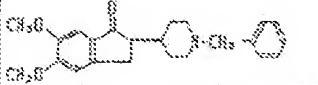
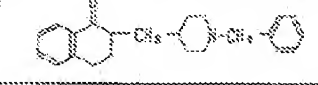
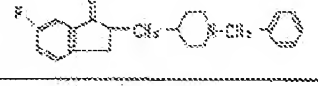
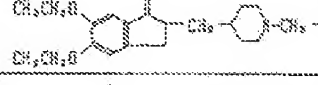
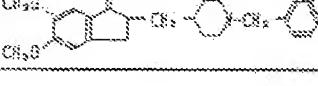
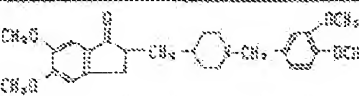
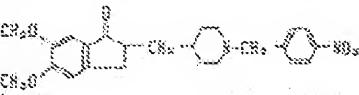
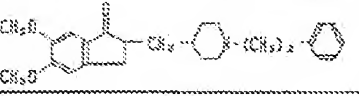
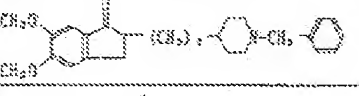
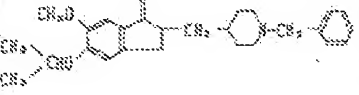
化 合 物	コリンアセチルトランス フェラーゼ (ChAT) 賦活活性	
	Conc.	% of Cont.
	$10^{-7}$ M	96
	$10^{-6}$ M	114*
	$10^{-5}$ M	115**
	$10^{-7}$ M	107*
	$10^{-6}$ M	109*
	$10^{-5}$ M	101
	$10^{-7}$ M	99
	$10^{-6}$ M	87**
	$10^{-5}$ M	58**
	$10^{-7}$ M	114*
	$10^{-6}$ M	119**
	$10^{-5}$ M	104
	$10^{-7}$ M	112**
	$10^{-6}$ M	121*
	$10^{-5}$ M	125**
	$10^{-7}$ M	85
	$10^{-6}$ M	85
	$10^{-5}$ M	73**

表 4

化 合 物	コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 賦活性	
	Conc.	% of Cont.
	$10^{-4}$ M	108
	$10^{-5}$ M	106
	$10^{-6}$ M	110**
	$10^{-4}$ M	101
	$10^{-5}$ M	109**
	$10^{-6}$ M	83**
	$10^{-4}$ M	108**
	$10^{-5}$ M	103
	$10^{-6}$ M	88*
	$10^{-4}$ M	101
	$10^{-5}$ M	100
	$10^{-6}$ M	84**
	$10^{-4}$ M	105**
	$10^{-5}$ M	99
	$10^{-6}$ M	70**

果糖、脂肪蓄積症、糖尿病に有効な化合物を有効成分とする新規な医薬を提供するにある。

なお、本発明化合物の代表的化合物（前記表 3 の化合物 4, 13, 15, 16, 19）について、ラットにおける毒性試験を行ったところ、いずれも約 100mg/kg 以上で顕著な毒性を示さなかった。本発明化合物は、コリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用が有効なあらゆる疾患に有効である。代表的な疾患をあげれば、各種老人性痴呆症；特にアルツハイマー型老年痴呆、痴呆中（脳出血、脳梗塞）、脳動脈硬化症、脳部外傷などに伴う記憶障害；脳炎後遺症、脳性麻痺などに伴う運動力低下、言語障害、聴覚低下、情緒障害、記憶障害、幻覚・妄想状態、行動異常などの治療、予防、緩解、改善などに有効である。

本発明化合物のコリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用がこれらの疾患に有効なのは、上記の作用により脳内のアセチルコリンが蓄積されることに基づくものと考えられる。

更に、本発明化合物は強力かつ選択性の高い

上記の薬理実験例から強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用及びコリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用を有していることが明らかとされた。

本発明化合物（1）のうち、J がフェニル環が置換されているよいインダノンから誘導される基である場合の化合物が最も好ましい。即ち、特に、J がフェニル環が置換されているよいインダノンから誘導される基である場合の化合物は、従来のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とは構造を著しく異にすること、優れたコリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用を有し、更に強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、このほか主作用・副作用中が大きいこと、作用持続時間が長いこと、水溶性が高く、且つ極めて安定な化合物であり、製剤上有利であること、及び生体利用率が優れ、first pass effect を受けにくく、且つ脳内移行性もよいなどの特徴を有している。

従って、本発明の目的は、コリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用に基づいて種々の

症コリンエステラーゼ作用を有するので、これらの作用に基づく医薬としても有用である。

即ち、アルツハイマー型老年痴呆のほか、例えばハンチントン舞蹈症、ピクエ病、糖尿病性外症などにも有用である。

本発明化合物をこれらの医薬として使用する場合は、経口投与若しくは非経口投与により投与されるが、通常は経口内、皮下、筋肉内など注射剤、坐薬若しくは舌下錠など非経口投与により投与される。投与量は、症状の程度；患者の年齢、性別、体重、感受性；投与方法；投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、製剤、種類；有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、通常成人 1 日あたり約 0.1~100mg、好ましくは約 1~100mg であり、これを通常 1 回 1~4 回にわけて投与する。

本発明化合物を製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で注射剤、坐薬、舌下錠、錠剤、カプセル剤などの製剤とする。

注射剤を調製する場合には、主薬に必要により賦活剤、緩衝剤、安定化剤、溶解補助剤、



安定化剤、等強化剤、保存剤などを添加し、市法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により市法により凍結乾燥物とすることも可能である。

経口剤としての例を挙げれば、例えばメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げる事ができる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げる事ができる。

また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等が、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げる事ができる。

抽出液を減圧濃縮した後、残液を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これをメタノール-1PB から再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.33g (収率80%)を得た。

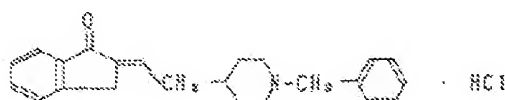
・融点(℃): 224 ~ 225

・元素分析値:  $C_{22}H_{25}NO \cdot HCl$  として

	C	H	N
理論値(%)	74.68	7.63	3.79
実測値(%)	74.66	7.63	3.77

## 実施例 2

1-ベンジル-4-[2-[(1-インドノン)-2-イル]デニル]エチルピペリジン・塩酸塩



50%水酸化ナトリウム0.52gをヘキサンにて洗浄後、THF 10mlを加えた。この中へ0℃にてジエチル1-インドノン-2-イルホスホナート

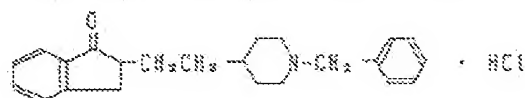
## (実施例)

以下に実施例に従って本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の技術的範囲がこれらの実施例の範囲に限定されるものでないことはいふまでもない。

なお、下記の実施例において、NMR の値はすべてフリー体での測定値を示す。

## 実施例 1

1-ベンジル-4-[2-[(1-インドノン)-2-イル]デニル]エチルピペリジン・塩酸塩



1-ベンジル-4-[2-[(1-インドノン)-2-イル]デニル]エチルピペリジン 0.37gをメタノール10mlに溶解し、5%ロジウム-炭素 0.1gを加えた。室温常圧にて24時間水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。この残液をシリカゲルカラム (塩化メチレン:メタノール=200:1) にて精製し、

2.12gのTHF 30ml溶液を滴下した。室温にて30分攪拌した後、再び0℃に冷却し、1-ベンジル-4-ピペリジンアセトアルデヒド3.42gのTHF 10ml溶液を加えた。室温で2時間、0℃で2時間さらに2時間加熱濃縮した後、0℃にてメタノールと20%硫酸を加えた。10分後飽和水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残液をシリカゲルカラム (塩化メチレン:メタノール=500:1) にて精製した。抽出液を減圧濃縮した後、残液を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮して標題化合物0.78g (収率27%)を得た。なお、ジエチル1-インドノン-2-イルホスホナートを1.37g回収した。

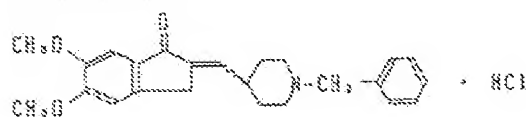
・分子式:  $C_{22}H_{25}NO \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CCl_4)$   $\delta$ : 1.10~2.12(7H, m)、2.26(2H, t)、2.88(2H, dd)、3.48(2H, s)、6.72~7.07(2H, m)、7.30(5H, s)、7.10~8.00

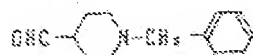
(5H, s)

実 施 例 3

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン・塩酸塩



(a) 1-ベンジル-4-ピペリジンカルボアルデヒドの合成



メトキシメチレントリフェニルホスホニウムクロライド26.0gを無水エーテル200mlに懸濁させ、1.6M n-ブチルリチウムヘキサナ溶液を室温にて滴下した。室温にて30分間攪拌した後、0℃に冷却し、1-ベンジル-4-ピペリドン14.3gの無水エーテル30ml溶液を加えた。室温にて3時間攪拌した後不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。これをエーテルに溶解し、

この反応はアルゴン雰囲気で行った。

無水THF 10ml中にジイソプロピルアミン2.05mlを加え、さらに0℃にて1.6M n-ブチルリチウムヘキサナ溶液9.12mlを加えた。0℃にて10分攪拌した後、-78℃まで冷却し、5,6-ジメトキシ-1-インダノン2.55gの無水THF 30ml溶液とヘキサメチルホスホルアミド2.31mlを加えた。-78℃にて15分攪拌した後、(a)で得た1-ベンジル-4-ピペリジンカルボアルデヒド2.70gの無水THF 30ml溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて2時間攪拌した後、1%塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を酢酸エチルにて抽出し、さらに合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラム（塩化メチレン：メタノール=500：1～100：1）にて精製した。溶出液を減圧濃縮した後、残液を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これ

1%塩酸にて抽出した。さらに水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12とした後、塩化メチレンにて抽出した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、油状物質5.50g（収率33%）を得た。

これをメタノール40mlに溶解し、1%塩酸40mlを加えた。3時間加熱還流した後、減圧濃縮し、残液を水に溶解後水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12とし、塩化メチレンにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮して得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、標題化合物2.77g（収率14%）を油状物質とした得た。

・分子式： $C_{25}H_{27}NO$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$  : 1.40~2.40(7H, m)、2.78(2H, dt)、2.45(2H, s)、2.20(5H, s)、3.51(1H, d)

(b) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

を塩化メチレン-IPB から再結晶化し、次の特性を有する標題化合物3.40g（収率52%）を得た。

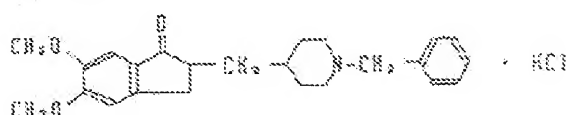
・融点(℃) : 237 ~ 238 (分解)

・元素分析値： $C_{25}H_{27}NO$ ・HClとして

	C	H	N
理論値(%)	69.64	6.82	3.38
実測値(%)	69.51	6.78	3.30

実 施 例 4

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン0.40gをTHF 10mlに溶解し、10%パラジウム-炭素0.04gを加えた。室温常圧にて8時間水素添加した後、触媒を濾別し、残液を減

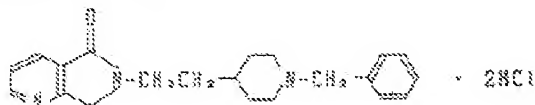
圧縮した。この残渣をシリカゲルカラム（塩化メチレン：メタノール=50：1）にて精製し、抽出液を減圧蒸縮した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧蒸縮して結晶を得た。これをエタノール-IPB から再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.95g（収率82%）を得た。

- ・融点（℃）：211～212（分解）
- ・元素分析値： $C_{22}H_{22}NO_2 \cdot HCl$ として

	C	H	N
理論値（%）	69.30	7.27	3.37
実測値（%）	69.33	7.15	3.22

#### 実施例 5

2-〔4'-〔1'-ベンジルピペリジン〕エチル〕-2,3-ジヒドロ-1-オキシピロロ〔3,4-b〕ピリジン・二塩酸塩



2-ヒドロキシノチルニコチン酸ラクトン12.6

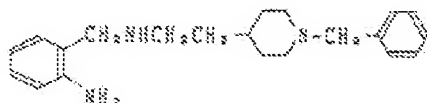
冷却下、攪拌しながら水酸化ナトリウム（80%）を0.21g加える。その後、2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシオキシピロロ〔3,4-b〕ベンゼン1gを加え、80℃で4時間攪拌する。終了後、 $H_2O$ を加え、クロロホルム抽出し、クロロホルム層を水洗、乾燥（ $MgSO_4$ ）、溶媒を留去してシリカゲル精製すると目的物の油状物を得る。これを常法により塩酸塩にすることによりクリーム色の結晶を約0.2g得た。

- ・分子式： $C_{27}H_{26}N_4O_5 \cdot 2HCl$
- ・ $^1H-NMR(CDCl_3)$  δ；

1.12～3.4(9H, m), 2.78～3.00(2H, m),  
3.43(2H, s), 3.62(2H, t), 3.95(6H, s),  
4.26(2H, s), 8.90(1H, s), 7.28(6H, s)

#### 実施例 7

4-〔N-〔(2-アミノベンジル)エチル〕-1-ベンジルピペリジン〕



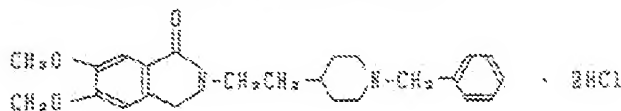
8、4-〔2-アミノエチル〕ベンジルピペリジン40gをシールドチューブ中で200℃、7時間攪拌する。その後、シリカゲルカラムで精製し、常法により塩酸塩にすることにより目的物の二塩酸塩6.37gを得た。

- ・融点（℃）：143.5～145
- ・元素分析値： $C_{22}H_{22}N_2O \cdot 2HCl$ として

	C	H	N
理論値（%）	61.77	6.66	10.29
実測値（%）	61.49	6.68	9.88

#### 実施例 6

2-〔4'-〔1'-ベンジルピペリジン〕エチル〕-2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシオキシピロロ〔3,4-b〕ベンゼン・塩酸塩



2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシオキシピロロ〔3,4-b〕ベンゼン 0.5gを触媒量のナウ化カリウムとともにDMFに溶解する。これを

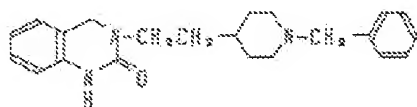
窒素気流下2-ニトロベンズアルデヒド30g、1-ベンジル-4-アミノエチルピペリジン21.4g、メタノール100mlを室温で3時間攪拌する。反応液を氷冷し、水酸化ナトリウム15gのNaOH 100ml溶液を添加する。さらに室温にて1時間反応させた後、水にあげ、メチルクロライドで抽出し、10%塩酸150mlで3回抽出し、メチレンクロライドで洗浄する。この水層を炭酸ナトリウムでpH10にし、メチレンクロライドで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、1-ベンジル-4-〔N-〔(2-ニトロベンジル)エチル〕〕ピペリジン28.4gを得る。

これをメタノール100mlに溶解し、10%パラジウム-炭素（含水）3gを用い4kg/cm<sup>2</sup>圧力で水素添加を行い、標題化合物25.6gを得る。

- ・分子式： $C_{27}H_{26}N_2$
- ・ $^1H-NMR(CDCl_3)$  δ；1.0～2.1(9H, m), 2.64(2H, t), 2.90(2H, m), 3.47(2H, s), 8.05(2H, m), 7.02(2H, m), 7.30(5H, s)

## 実施例 8

3-[2-(1'-ベンジル-4-ビペリジン)  
エチル-2-(1H, 3H)-キナゾリン-2-オン]



4-(N-(1'-アミノベンジル)エチル)-  
1'-ベンジルピペリジン 25.3 g, 1,1'-カル  
ボニルジイミダゾール 15 g, メタノール 100 ml  
を 12 時間加熱還流を行う。反応後、水をあけ、  
メチレンクロライドで抽出し、無水硫酸マグネ  
シウムで乾燥し、溶液を減圧留出する。

この残液をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
イーにより精製 (5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) し、酢酸  
エチルより、2 回再結晶を行い標題化合物 3.0  
g を得る。

・分子式: C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O

・<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.0 ~ 2.1 (9H, m), 2.7  
~ 3.0 (3H, m), 3.2 ~ 3.6 (4H, m), 4.4  
(2H, s), 6.5 ~ 7.4 (8H, m), 7.73 (1H, s)

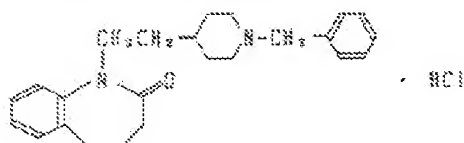
せる。減圧下溶液を留去し、シリカゲルクロマ  
トグラフィーで精製後、常法で塩酸塩とする。  
淡黄色非晶質 0.17 g を得る (収率 13.5%)。

・分子式: C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O · 2HCl

・<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55 ~ 2.52 (9H, m), 2.52  
(3H, s), 2.78 ~ 2.95 (2H, bd), 3.10 (2H,  
s), 3.48 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.61 (2H,  
bd), 7.14 ~ 7.45 (9H, m)

## 実施例 10

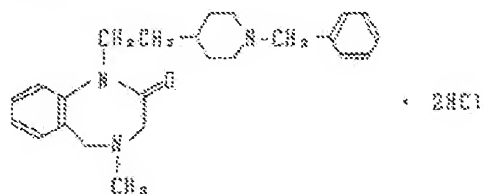
1-[4-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]-  
1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾ  
アゼピン-2-オン・塩酸塩



ナトリウムハイドライド 0.27 g をジメチルホ  
ルムアミド (DMF) 0.5 ml に懸濁させ、氷冷下攪  
拌する。これに 1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-  
1-ベンゾアゼピン-2-オン 0.50 g を DMF

## 実施例 9

1-[4-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]-  
1,2,3,4-テトラヒドロ-4-メチル-5  
H-[1,4]-ベンゾジアゼピン-2-オン・二  
塩酸塩



ナトリウムハイドライド 0.35 g をジメチルホ  
ルムアミド (DMF) 0.5 ml に懸濁させ、氷冷下攪  
拌。これに 1,2,3,4-テトラヒドロ-4-メ  
チル-5H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン  
0.52 g を DMF 3 ml に溶かして滴下し、室温で 30  
分間攪拌する。ここへ N-ベンジル-4-(2-  
クロロエチル)ピペリジン塩酸塩 0.31 g を DMF  
3 ml に溶かして滴下し、60 ~ 70 °C で 7 時間攪拌  
する。氷水にあげ、塩化メチレンで抽出する。  
飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥さ

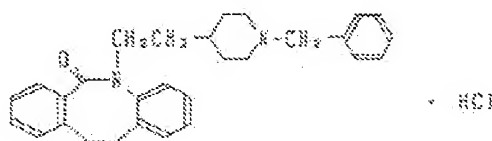
4 ml に溶かして滴下する。60 °C で 15 分間加熱後、  
氷冷し、N-ベンジル-4-(2-クロロエチル)  
ピペリジン塩酸塩 1.02 g を加え、その後、  
60 °C で 3 時間 30 分攪拌する。放冷後、氷水にあ  
げ、塩化メチレンで抽出する。水洗後、硫酸マ  
グネシウムで乾燥させ、減圧下溶液を留去する。  
シリカゲルクロマト精製後、常法で塩酸塩とし、  
標題化合物 1.40 g を得る (収率 34.8%)。

・分子式: C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O · HCl

・<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20 ~ 1.92 (11H, m), 2.20  
~ 2.24 (4H, bd), 2.58 ~ 2.88 (4H, m), 3.44  
(2H, s), 7.12 ~ 7.24 (9H, m)

## 実施例 11

N-[4-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]-  
5,5,11,12-テトラヒドロジベンゾ [b,f]ア  
ゾピン-5-オン・塩酸塩



5,6,11,12-テトラヒドロベンゾ (b,f) アゾ  
ミン-6-オン2.24gと60%水酸化ナトリウム  
をジメチルフォルムアミド20mlに入れ、60℃で  
1時間加熱攪拌後、1-ベンジル-4-クロロ  
エチルピペリジン 0.7gを加え、さらに3.5時  
間反応する。

反応液を水20mlにあげ、酢酸エチルで抽出し、  
飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥  
し、減圧留去する。

残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
により (5%NaOH (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)) 精製分離し、標  
題化合物0.6gを得る。

・分子式: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O · HCl

・<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.1~2.2(9H, m)、3.7  
~4.1(4H, m)、4.15~4.5(2H, m)、4.46  
(2H, s)、6.8~7.4(13H, m)

#### 実施例 12

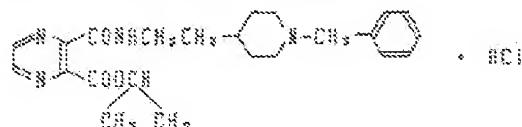
10- (4'- (1'-ベンジルピペリジン) エチル)  
-10,11-ジハイドロ-5-メチル-5H-ジベ  
ンゾ (b,e) [1,4] ジアゼピン-11-オン・塩

・分子式: C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O · HCl

・<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20~1.91(11H, m)、  
2.00~3.00(2H, bs)、3.22(3H, s)、3.41  
(2H, s)、6.07~7.05(3H, m)、7.08(9H, m)、  
7.64(1H, dd)

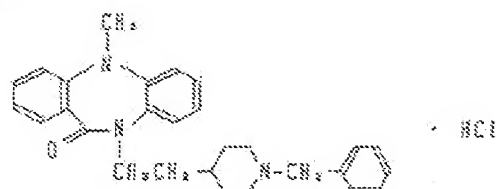
#### 実施例 13

3- ( (4'- (1'-ベンジルピペリジン) プロ  
ピオイル) アミノ) -2-ピラジンカルボン酸  
イソプロピルエステル・塩酸塩



2,3-ピラジンカルボン酸水物18gをイン  
プロピルアルコール 200mlに加え1時間還流す  
る。その後アルコールを留去し、得られる固体  
をTHF に溶解して4- (2-アミノエチル) ベ  
ンジルピペリジン30.6g、1-ハイドロキシベ  
ンゾトリアゾル21gを加える。これを冷却下、  
攪拌し、DCC 28.7gを加え、室温で1晩反応さ  
せる。濾過後、THF を留去し、塩化メチレンを

#### 酸化



ナトリウムハイドライド0.25gをジメチルホ  
ルムアミド (DMF) に懸濁させて氷冷下攪拌する。  
ここへ、10,11-ジハイドロ-5-メチル-5H-ジベ  
ンゾ (b,e) [1,4] ジアゼピン-11-  
オン0.58gをDMF 5mlに溶かして滴下する。40  
~50℃で20分間攪拌し、次いで氷冷して、4-  
(アミノエチル) -1-ベンジルピペリジン  
0.71gを加え、45~55℃で8時間攪拌する。氷  
水に於て塩化メチレンで抽出する。飽和食塩  
水で有機層を洗い、硫酸マグネシウムで乾燥さ  
せた後、減圧下溶液を留去する。残液をシリカ  
ゲルカラムで精製し、常法により塩酸塩として  
標題化合物0.78gを淡黄色非晶質として得る  
(収率85.4%)

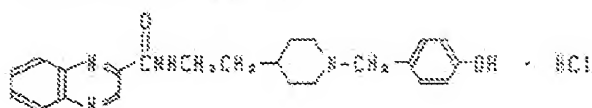
加える。これを飽和炭酸カリウム水溶液、食塩  
水で洗浄し、乾燥後、減圧留去する。さらにシ  
リカゲルカラムで精製し、得られた結晶をエー  
テル-ヘキサンで再結晶すると目的物の白い結  
晶0.81gを得た。これを常法により塩酸塩とし  
た。

・元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O · HCl · 1/2 H<sub>2</sub>Oとして

	C	H	N
理論値 (%)	60.58	7.07	12.28
実測値 (%)	60.54	7.00	12.29

#### 実施例 14

11- (4'- (1'- (p-ハイドロキシベンジル)  
ピペリジン) エチル) -2-キノキサリンカル  
ボン酸アミド・塩酸塩



2-キノキサリンカルボン酸クロライド 2g  
を1- (p-メトキシベンジル) -4-ピペリジ  
ンエチルアミン2.52gをトリエチルアミン2g

存在下、室温でTHF中で反応させた。これを常法により後処理してカラム精製することによりN-[4'-(1'-(p-メトキシベンジル)ピペリジン)エチル]-2-キノキサリンカルボン酸アミド 2.3 gを得た。

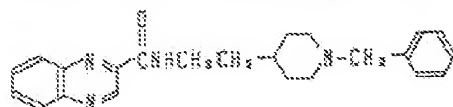
これを1 g塩化メチレンに溶解し98%により脱メチル化反応を行い、カラム精製することにより生成物0.3 gを得た。これを塩酸塩とすることによりクリーム色の結晶を0.2 g得た。

・分子式:  $C_{22}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$ : 1.08~1.92(9H, m), 2.84~3.18(2H, m), 3.24~3.84(2H, m), 3.52(2H, s), 6.60(2H, d), 7.05(2H, d), 7.17(2H, s), 7.64~8.14(4H, m), 9.53(1H, m)

#### 実施例 15

N-[4'-(1'-(p-ベンジルピペリジル)エチル)-2-キノキサリンカルボン酸アミド]



4-(N-ベンゾイルピペリジル)酢酸47 gと塩化チオニル 8 ml とベンゼン 20 ml 中 2 時間加熱還流後、減圧留去する。

これをTHF 20 ml に溶解し、氷冷撹拌下アニリン 1.66 g、トリエチルアミン 10 g、THF 30 ml 内に添加する。室温で約 11 時間反応した後、水にあげメチレンクロライドで抽出する。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (5%  $NaOH$  in  $CH_2Cl_2$ ) し 4-(N-ベンゾイルピペリジル)酢酸アミド 0.9 g を得る。

この 4-(N-ベンゾイルピペリジル)酢酸アミド 0.9 g を THF 10 ml に溶解し、氷冷撹拌下、THF 30 ml 中リチウムアルミニウムハイドライド 0.38 g を滴下し、さらに 1 時間加熱還流する。反応後、水を加え、沈澱除去後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、1-ベンジル-4-(N'-フェニルアミノエチル)ピペリジン 0.7 g を得る。

1-ベンジル-4-(N'-フェニルアミノエチル)ピペリジン 4.6 g、ピリジン 50 ml、4-ジメチルアミノピリジンを室温、撹拌下、2-キノキサリンカルボン酸アミド 40 g 加える。3 時間反応後、水にあげメチレンクロライドで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去する。

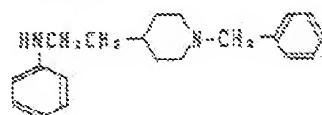
この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (5%  $NaOH$  in  $CH_2Cl_2$ ) し、酢酸エチルより再結晶し、標題化合物 3.0 g を得る。

・分子式:  $C_{22}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$ : 1.16~2.20(9H, m), 2.76~3.04(2H, m), 3.49(2H, s), 3.49~3.88(2H, t), 7.13~7.40(5H, m), 7.70~8.26(4H, m), 9.54(1H, s)

#### 実施例 16

1-ベンジル-4-(N'-フェニルアミノエチル)ピペリジン



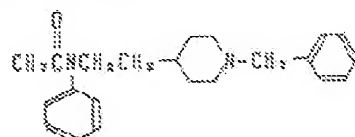
リジン 0.7 g を得る。

・分子式:  $C_{22}H_{22}N_2$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$ : 1.0~2.2(9H, m), 2.85(2H, m), 3.10(2H, t), 3.44(2H, s), 3.7(1H, bs), 6.4~6.8(3H, m), 7.0~7.4(7H, m)

#### 実施例 17

N-[4'-(1'-(p-ベンジルピペリジル)エチル)アセトアミド]



1-ベンジル-4-(N'-フェニルアミノエチル)ピペリジン 0.7 g、トリエチルアミン 2.0 g、THF 20 ml を氷冷下撹拌下、アセチルクロライド 0.4 g を滴下する。

室温で 3 時間反応後、水 20 ml を加え、メチレンクロライドで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留

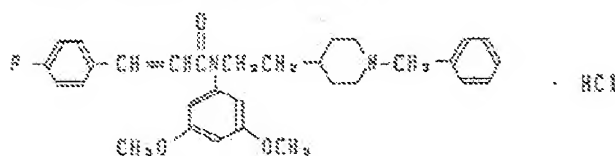
法する。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製 (5% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) し、標題化合物を得る。

・分子式: C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O

・<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.0 ~ 2.1 (12H, m), 2.6 ~ 3.0 (2H, m), 3.39 (2H, s), 5.67 (2H, t), 6.9 ~ 7.5 (10H, m)

#### 実施例 18

N-[(3',5'-ジメトキシフェニル)-N-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)-4'-プロロロけい皮酸アミド・塩酸塩



1-ベンジル-4-[N'-(3',5'-ジメトキシフェニル)アミノエチル]ピペリジン 1.0 g、トリエチルアミン 2.0 g、THF 20 ml を氷冷撹拌下、p-プロロロけい皮酸クロライド 0.51 g 加える。室温で2時間反応後水にかけ、酢酸エチル

下撹拌する。ここに、イソニコチン酸クロライド塩酸塩 0.95 g を加え、3時間30分撹拌する。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムで精製する。常法により二塩酸塩とし、淡黄色非晶質として 0.76 g を得る (収率 73.0%)

・分子式: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O · 2HCl

・<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.13 ~ 2.01 (9H, m), 2.81 (2H, dd), 3.44 (2H, m), 3.88 (2H, dt), 6.84 ~ 7.26 (12H, m), 8.31 (2H, d)

#### 実施例 20

4-(1'-ベンジルピペリジン)プロピオンアミド・塩酸塩



アニリン 0.5 g、トリエチルアミン 1 g を THF 中に溶解する。この中に撹拌下、4-(1'-ベンジルピペリジン)プロピオン酸クロライドを 1 g 添加し、室温で3時間反応させる。その後、溶媒を留去し、塩化メチレンを加え、水洗、

で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。

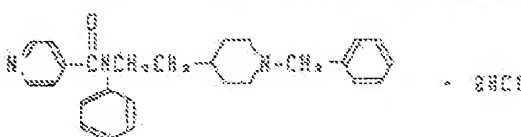
この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製 (5% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) する。常法により塩酸塩として標題化合物 0.9 g を得る。

・分子式: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O · HCl

・<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.1 ~ 2.1 (9H, m), 2.7 ~ 3.0 (2H, dd), 3.51 (2H, s), 3.53 (2H, m), 6.1 ~ 6.4 (4H, m), 6.9 ~ 7.3 (10H, m)

#### 実施例 19

N-[(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)-N-フェニルニコチン酸アミド・二塩酸塩



N-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)アニリン 0.70 g、4-(N,N'-ジメチルアミノ)ピリジン触媒量をピリジン 30 ml に溶かし、氷冷

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥する。これを再び溶媒を留去してシリカゲルカラム精製することにより目的物の油状物を得た。さらにこのものを常法に従い、塩酸塩にすることにより白い結晶 0.14 g を得た。

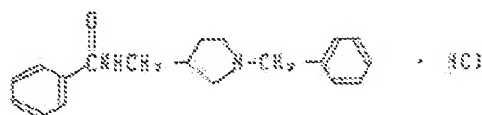
・融点 (℃): 197.5 ~ 198

・元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O · 2HCl として

	C	H	N
理論値 (%)	70.28	7.58	7.81
実測値 (%)	70.50	7.58	7.93

#### 実施例 21

N-[(3'-(1'-ベンジルピペリジン)メチル)ベンゾアミド・塩酸塩



ベンジルクロライド 0.74 g、3-(2'-アミノメチル)-1-ベンジルピペリジン 1 g をトリエチルアミン 1.5 g 存在下 THF 中、室温で撹拌し反応させた。これを常法により後処理しカラム



精製することにより、目的物を0.32g 得た。これを一般的方法により塩酸塩にした。

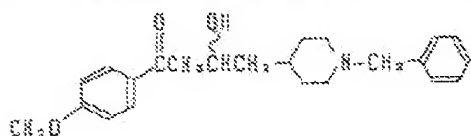
・分子式:  $C_{22}H_{22}N_2O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$  :

1.48~3.58 (7H, m), 3.44 (2H, d), 3.82 (2H, d), 7.04~7.88 (10H, m)

#### 実施例 2.2

4-〔4'-(N-ベンジル)ピペリジル〕-3-  
ハイドロキシー-p-メトキシプロフェノン



窒素気流下、THF 7ml中にジイソプロピルアミン2mlを加え、0℃にて、1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液7.5mlを加え、10分間攪拌後、-78℃まで冷却してp-メトキシアセトフェノン1.65gのTHF 10ml溶液を加え20分間攪拌する。さらに1-ベンジル-4-ピペリジンカルボアルデヒド2.4gのTHF 10ml溶液を加え、

シ-p-メトキシプロフェノン0.54g、p-トルエンスルホン酸0.1g、トルエン30mlで加熱還流を5時間行う。反応後、炭酸カリウム水溶液にあげ、メチレンクロライドで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製(3%MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)し、1-ベンジル-4-〔4-(p-メトキシフェニル)-4-オキソプロパル〕ピペリジン0.45gを得る。これをMeOH20mlに溶解し、10%パラジウム-炭素(含水)40mgを加える。室温常圧で1.5時間水素添加する。不溶物を濾去し、減圧留去する。常法により塩酸塩とし、MeOH-IPRより結晶化し、標題化合物0.2gを得る。

・分子式:  $C_{22}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$  : 1.4~2.2 (11H, m), 2.4~2.7 (2H, m), 2.98 (2H, t), 3.56 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.98 (2H, d), 7.1~7.5 (5H, m), 7.94 (2H, d)

#### 実施例 2.4

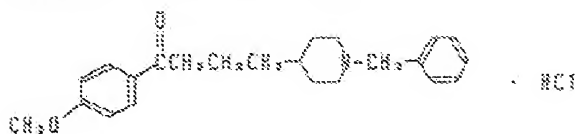
10分間攪拌する。1%塩化アンモニウム水溶液を加え、メチレンクロライドで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(5%MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)により精製し、標題化合物2.0gを得る。

・分子式:  $C_{22}H_{22}N_2O_2$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$  : 1.0~2.2 (9H, m), 2.6~3.4 (5H, m), 3.43 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.1 (1H), 6.83 (2H, d), 7.17 (5H, s), 7.82 (2H, d)

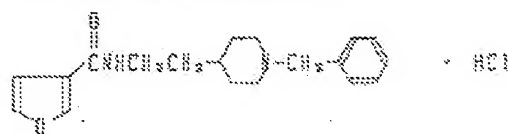
#### 実施例 2.3

4-〔4'-(N-ベンジル)ピペリジル〕-p-  
メトキシプロフェノン・塩酸塩



ディーン・スターク装置を用い、4-〔4'-(N-ベンジル)ピペリジン〕-3-ハイドロキ

N-〔4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル〕-  
-3-フランカルボン酸アミド・塩酸塩



4-(2-アミノエチル)-1-ベンジルピペリジン1.64g、炭酸カリウム2.67gをクロロホルム40ml、水40mlの混液に加え、水冷下1時間攪拌する。有機層を分離し、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムで精製。常法で塩酸塩とし、淡黄色非晶質として標題化合物1.60gを得る(収率61.1%)

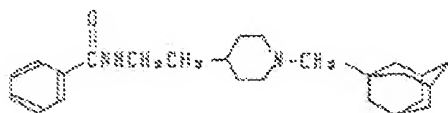
・分子式:  $C_{23}H_{27}N_2O_2 \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$  : 1.47~2.10 (9H, m), 2.81 (2H, bd), 3.25~3.47 (4H, m), 5.80 (1H, bs), 5.51 (1H, dd), 7.15~7.19 (5H, m), 7.82 (1H, dd)

#### 実施例 2.5



N-〔4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル〕  
ベンツアミド



N-(1-ラダマンタンメチル)-4-(2-アミノエチル)ピペリジン1.47g、炭酸カリウム0.73gをクロロホルム15mlと水15mlの混液に加え、氷冷下激しく攪拌する。ここにベンゾイルクロライド0.90gを滴下し、室温で一晩攪拌する。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下除去する。シリカゲルカラムで精製し、ベンゼン-ノ-ヘキサンから再結晶し、淡黄色板状晶として標題化合物1.47gを得る(収率72.6%)。

・分子式:  $C_{22}H_{30}N_2O$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$ : 1.28~2.28(27H, m), 2.72(2H, bs), 5.43(2H, q), 6.01(1H, bs), 7.31~7.43(3H, m), 7.67(1H, dd)

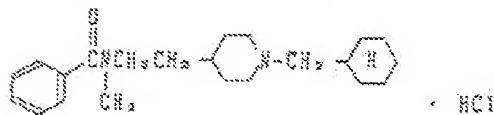
法で塩酸塩として標題化合物0.52gを黄色非晶質として得る(収率37.6%)。

・分子式:  $C_{22}H_{30}N_2O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$ : 0.92~2.69(23H, m), 7.29(5H, s)

実施例 27

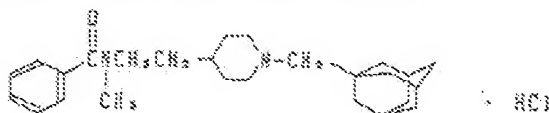
N-(4'-(1'-シクロヘキシルメチルピペリジン)エチル)N-メチルベンツアミド・塩酸塩



N-メチル-N-(4'-ビペリジルエチル)ベンツアミド0.6g、シクロヘキシルブロマイド1.2g、炭酸水素ナトリウム2.0g、メチルエチルケトン30mlを7時間加熱還流する。反応後、水に加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下除去する。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(5% MeOH-)

実施例 28

N-メチル-N-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)ベンツアミド・塩酸塩



ナトリウムハイドライド0.18gをテトラヒドロフラン (THF) 2mlに懸濁させ、氷冷下攪拌する。ここにN-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)ベンツアミド1.45gをTHF 5mlに溶かしたものを滴下する。室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し、ヨウ化メチル0.36mlを加え、一夜室温で攪拌する。氷水にあげ、塩析下クロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下溶媒を除去し、シリカゲルクロマトで精製する。0.90gの黄色油状物が得られる(収率47.0%)。

また、メチル化されていない原料0.22gを回収した(回収率15.2%)。得られた油状物を常

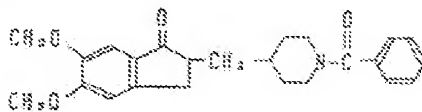
$CH_2Cl_2$ )し、標題化合物0.3gを得る。

・分子式:  $C_{22}H_{30}N_2O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$ : 0.8~1.1(20H, m), 1.1~1.6(4H, m), 1.8~2.6(5H, m), 7.4(5H, s)

実施例 28

1-ベンゾイル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]-N-メチルピペリジン



5,6-ジメトキシ-1-インダノン0.85gと1-ベンゾイル-4-ビペリジン-カルボアルデヒド1.38gを無水THF 20mlに溶解し、0℃にて28%ナトリウムメチラート1.02gを加えた。室温にて2時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、1-ベンゾ

イル-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン1.23 g (収率71%)を得た。

この化合物1.23 gをTHF 20mlに溶解し、10%パラホルムアルデヒド 0.3 gを加えた。室温常圧にて1日水を添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。これを塩化メチレン-ヘキサンから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物1.10 g (収率89%)を得た。

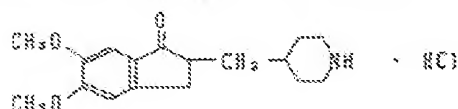
・融点(℃): 151 ~ 152

・元素分析値:  $C_{21}H_{27}NO_3$  として

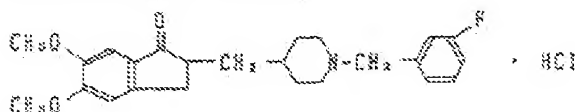
	C	H	N
理論値(%)	73.26	6.92	3.56
実測値(%)	73.30	6.55	3.32

#### 実施例 2.9

4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン・塩酸塩



#### メチルピペリジン・塩酸塩



4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン0.25 gをTHF 8mlに溶解し、トリエチルアミン0.20mlと3-フルオロベンジルブロミド0.13mlを加えた。2時間加熱還流した後、減圧濃縮し、酢酸エチルにて希釈し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラムにて精製した。さらに常法により塩酸塩とし、塩化メチレン-1PEから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.27 g (収率72%)を得た。

・融点(℃): 239 ~ 232 (分解)

・元素分析値:  $C_{22}H_{27}FO_3 \cdot HCl$  として

	C	H	N
理論値(%)	66.43	6.74	2.23
実測値(%)	66.18	6.79	2.11

1-ベンゾイル-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン9.00 gをジオキサン90mlに溶解し、98%炭酸90 mlを加えた。10時間加熱還流した後、減圧濃縮し、水で希釈した後、酢酸エチルにて抽出した。水層を50%水酸化ナトリウム水溶液にてpH12とした後、塩化メチレンにて抽出し、さらに飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液を常法により塩酸塩とし、メタノール-エーテルから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物6.30 g (収率85%)を得た。

・融点(℃): 249 ~ 250 (分解)

・元素分析値:  $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$  として

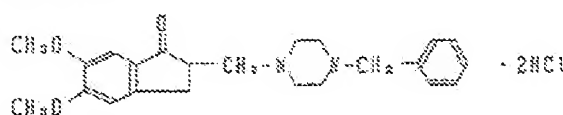
	C	H	N
理論値(%)	62.67	7.42	4.30
実測値(%)	62.75	7.31	4.52

#### 実施例 3.0

1-〔3-フルオロベンジル〕-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン・塩酸塩

#### 実施例 3.1

1-ベンジル-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン・2塩酸塩



5,6-ジメトキシ-1-インダノン1.00 g、パラホルムアルデヒド0.31 g、1-ベンジルピペリジン0.90 mlをエタノール30 ml、水2 mlに懸濁し、濃塩酸を加えてpH3とした。3時間加熱還流した後、放冷し、白色固体を濾別した。これを塩化メチレンにて懸濁させ、10%炭酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラムにて精製した。さらに常法により塩酸塩とし、メタノールから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.55 g (収率23%)を得た。

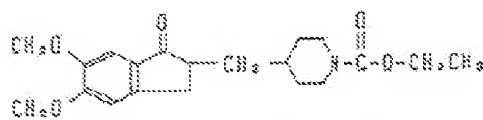
・融点(℃): 227 ~ 228 (分解)

・元素分析値:  $C_{22}H_{22}N_2O_4 \cdot 2HCl$  として

	C	H	N
理論値 (%)	60.78	6.58	6.16
実測値 (%)	60.31	6.95	6.05

実施例 3.2

4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-エトキシカルボニルピペリジン



1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.50 g をベンゼン 8 ml に溶解し、クロルギ酸エチル 0.15 ml を加えた。3 時間加熱還流した後、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物 0.43 g (収率 54%) を得た。

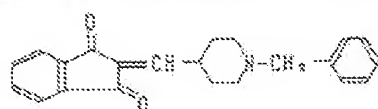
この残渣を THF 20 ml に溶解し、1.8-ジアザビシクロ [5.4.0] ユンデカ-7-エン 1.56 ml を加えた。20 分間加熱還流した後、減圧濃縮し、酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、標題化合物 1.12 g (収率 56%) を油状物質として得た。

・分子式:  $C_{22}H_{22}NO_4$ ・ $^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ ;

1.23 (3H, t), 1.41~2.90 (11H, m), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.10 (2H, q), 6.60 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.03 (1H, s)

実施例 3.4

1-ベンジル-4-[(1,3-インダンジオン)-2-イルイデニル]メチルピペリジン



無水 THF 3 ml 中にジイソプロピルアミン

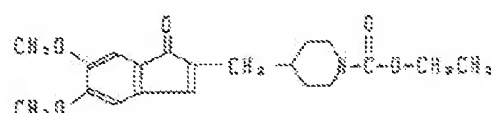
・融点 (°C): 132 ~ 133

・元素分析値:  $C_{22}H_{22}NO_4$  として

	C	H	N
理論値 (%)	68.46	7.53	3.88
実測値 (%)	68.70	7.53	4.00

実施例 3.3

4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-エトキシカルボニルピペリジン



4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-エトキシカルボニルピペリジン 2.00 g を四塩化炭素 20 ml に溶解し、N-ブロムコハク酸イミド 0.98 g と過酸化ベンゾイル 0.02 g を加えた。5 時間加熱還流した後、四塩化炭素で希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。

0.17 ml を加え、さらに 0 でにて 1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 0.75 ml を加えた。0 でにて 10 分間攪拌した後、-78°C まで冷却し、1,3-インダンジオン 0.13 g の無水 THF 5 ml 溶液とヘキサメチルホスカルブ 0.21 ml を加えた。-78°C にて 15 分間攪拌した後、1-ベンジル-4-ピペリジンカルボアルデヒド 0.35 g の無水 THF 5 ml 溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて一晩攪拌した後、塩化メチレンで希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を塩化メチレン-1,2-DE から再結晶化し、次の物性を有する標題化合物 0.12 g (収率 23%) を得た。

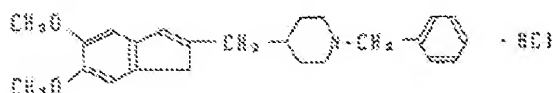
・融点 (°C): 173 ~ 174 (分解)

・元素分析値:  $C_{22}H_{22}NO_4$  として

	C	H	N
理論値 (%)	79.73	6.23	4.23
実測値 (%)	79.43	6.20	4.31

実施例 3.5

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-  
インダノール)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-  
インダノール)-2-イル]メチルピペリジ  
ン0.24gを塩化メチレン5mlに溶解し、10%塩  
酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮した。得  
られた残渣を塩化メチレン-1PEから再結晶  
化し、次の物性を有する標題化合物0.24g(収  
率95%)を得た。

・融点(℃): 216 ~ 217 (分解)

・元素分析値:  $C_{24}H_{30}NO_2 \cdot HCl$  として

	C	H	N
理論値(%)	72.07	7.56	3.50
実測値(%)	71.82	7.63	3.33

実施例 3.6

1-ベンジル-4-[(3-[(5,6-ジメトキシ-  
1-インダノン)-2-イル]デニル)]-プロ  
ピルピペリジン・塩酸塩

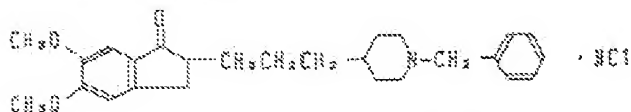
・分子式:  $C_{30}H_{38}NO_2 \cdot HCl$

・ $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ :

1.10~3.00(18H, m), 3.45(2H, s), 3.60(2H,  
s), 3.90(3H, s), 3.95(3H, s), 6.58~7.20  
(3H, s), 7.27(5H, s)

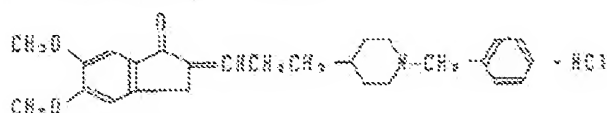
実施例 3.7

1-ベンジル-4-[(3-[(5,6-ジメトキシ-  
1-インダノン)-2-イル]]プロピルピ  
ペリジン・塩酸塩



1-ベンジル-4-[(3-[(5,6-ジメトキシ-  
1-インダノン)-2-イル]デニル)]プロ  
ピルピペリジン0.40gをTHF 15mlに溶解  
し、10%パラジウム-炭素0.1gを加えた。室  
温常圧にて2時間水素添加した後、触媒を遠  
心分離し、母液を減圧濃縮した。得られた残渣  
をシリカゲルカラムにて精製し、常法により塩  
酸塩とし、標題化合物0.37g(収率84%)を油  
状物質として得た。

ロピルピペリジン・塩酸塩



無水THF 5ml中にジイソプロピルアミン  
0.31mlを加え、さらに0℃にて1.8Mノープ  
チルリチウムヘキサン溶液1.39mlを加えた。  
0℃にて10分間攪拌した後、-78℃まで冷却し、  
5,6-ジメトキシ-1-インダノン0.39gの無水  
THF 5ml溶液とヘキサメチルホスホリアミド  
0.36mlを加えた。-78℃にて15分間攪拌した  
後、3-[(1-ベンジル-4-ピペリジン)プロピ  
オンアルデヒド0.50gの無水THF 5ml溶液を  
加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温  
にて3時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽  
和食塩水にて洗浄した。酢酸マグネシウムにて  
乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲ  
ルカラムにて精製し、常法により塩酸塩とし、  
標題化合物0.55g(収率61%)を油状物質とし  
て得た。

として得た。

・分子式:  $C_{30}H_{38}NO_2 \cdot HCl$

・ $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ :

1.00~2.30(18H, m), 3.38, 3.43(total 2H,  
each s), 3.85(3H, s), 3.90(2H, s), 6.77,  
6.83(total 1H, each s), 7.05, 7.10(total  
1H, each s), 7.18, 7.20(total 5H, each s)

実施例 3.8 ~ 2.4.9

実施例1~3.7と同様にして合成した化合物  
を表5~1.0に示す。

表 5

実施例	構造式	物理化学常数 (融点、元素分析値、NMR など)
38		融点 (°C) : 247~248 (分解) 元素分析値 (C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> · HCl とし)て 理論値 (%) C 58.73 H 5.90 N 3.46 実測値 (%) C 58.70 H 5.90 N 3.45
39		融点 (°C) : 196~197 元素分析値 (C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> · HCl とし)て 理論値 (%) C 58.73 H 5.90 N 3.46 実測値 (%) C 58.70 H 5.90 N 3.45
40		融点 (°C) : 203~204 (分解) 元素分析値 (C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> · HCl とし)て 理論値 (%) C 58.73 H 5.90 N 3.46 実測値 (%) C 58.70 H 5.90 N 3.45
41		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.10~1.40 (1H, s), 3.48 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.25 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.22 (5H, s) 分子式 : C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> · HCl
42		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.10~1.40 (1H, s), 3.48 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.25 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.22 (5H, s) 分子式 : C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> · HCl

表 6 (続 8)

実施例	構造式	物理化学常数 (融点、元素分析値、NMR など)
43		融点 (°C) : 201~202 (分解) 元素分析値 (C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> · HCl とし)て 理論値 (%) C 58.73 H 5.90 N 3.46 実測値 (%) C 58.70 H 5.90 N 3.45
44		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.10~1.40 (1H, s), 3.48 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.25 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.22 (5H, s) 分子式 : C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>
45		融点 (°C) : 225~226 (分解) 元素分析値 (C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> · HCl とし)て 理論値 (%) C 58.73 H 5.90 N 3.46 実測値 (%) C 58.70 H 5.90 N 3.45
46		融点 (°C) : 168~170 (分解) 元素分析値 (C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> · HCl とし)て 理論値 (%) C 58.73 H 5.90 N 3.46 実測値 (%) C 58.70 H 5.90 N 3.45
47		融点 (°C) : 120~122 元素分析値 (C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> · HCl とし)て 理論値 (%) C 58.73 H 5.90 N 3.46 実測値 (%) C 58.70 H 5.90 N 3.45

表 6 (続 命)

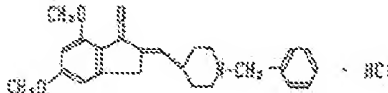
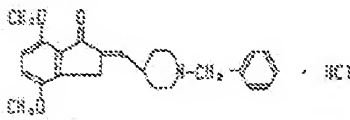
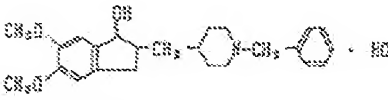
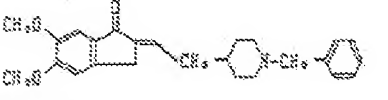

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)																
48		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.40~2.40 (7H, m), 2.90 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.18 (2H, s), 4.29 (1H, s), 6.42 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.23 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$																
49		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.40~2.50 (7H, m), 2.88 (2H, s), 3.50 (4H, s), 3.90 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.78 (2H, s), 7.22 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$																
50		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.44~2.04 (14H, m), 3.48 (2H, s), 3.81 (6H, s), 4.77 (3H, s), 6.65 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.23 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$																
51		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.40~2.30 (3H, m), 2.90 (2H, s), 3.57 (4H, s), 3.80 (3H, s), 4.93 (3H, s), 6.71 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.20 (5H, s), 7.24 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$																
52		融点 (°C) : 149~150 元素分析値 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>72.85</td><td>7.86</td><td>9.29</td></tr> <tr> <td>測定値 (%)</td><td>72.80</td><td>7.80</td><td>9.20</td></tr> <tr> <td>%H<sub>2</sub>O (90)</td><td>71.71</td><td>8.08</td><td>9.18</td></tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	72.85	7.86	9.29	測定値 (%)	72.80	7.80	9.20	%H <sub>2</sub> O (90)	71.71	8.08	9.18
	C	H	N															
理論値 (%)	72.85	7.86	9.29															
測定値 (%)	72.80	7.80	9.20															
%H <sub>2</sub> O (90)	71.71	8.08	9.18															

表 6 (続 命)

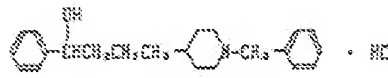

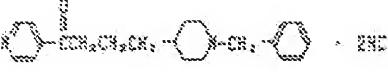
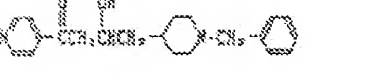
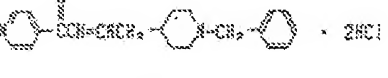
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)																
53		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.80~2.00 (12H, m), 2.80 (2H, s), 3.43 (2H, s), 4.60 (1H, s), 7.23 (5H, s), 7.30 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot \text{HCl}$																
54		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.10~2.10 (7H, m), 2.83 (2H, s), 2.88 (2H, s), 3.48 (2H, s), 6.72~7.07 (2H, m), 7.30 (5H, s), 7.10~8.00 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot \text{HCl}$																
55		融点 (°C) : 175~178 元素分析値 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot 2\text{HCl}$ として) <table><tr><th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>63.86</td><td>7.14</td><td>9.00</td></tr><tr><td>測定値 (%)</td><td>62.10</td><td>7.40</td><td>8.80</td></tr><tr><td>%H<sub>2</sub>O (90)</td><td>62.08</td><td>7.19</td><td>8.92</td></tr></table>		C	H	N	理論値 (%)	63.86	7.14	9.00	測定値 (%)	62.10	7.40	8.80	%H <sub>2</sub> O (90)	62.08	7.19	8.92
	C	H	N															
理論値 (%)	63.86	7.14	9.00															
測定値 (%)	62.10	7.40	8.80															
%H <sub>2</sub> O (90)	62.08	7.19	8.92															
56		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.05~2.15 (9H, m), 2.85 (2H, s), 3.02 (2H, s), 3.25 (1H, s), 3.47 (2H, s), 4.10~4.40 (1H, s), 7.21 (5H, s), 7.62 (2H, s), 8.10 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot 2\text{HCl}$																
57		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.10~2.10 (7H, m), 2.25 (2H, s), 2.55 (2H, s), 3.43 (2H, s), 6.70~7.10 (2H, m), 7.20 (5H, s), 7.58 (2H, s), 8.57 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot 2\text{HCl}$																

表 5 (続 表)

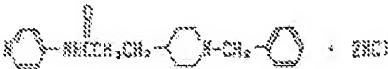

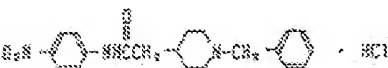
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)																				
58		融点 (°C) : 240~246.7 元素分析値 (C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O · 2HCl として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>65.75</td><td>7.28</td><td>11.68</td></tr><tr><td>実験値 (%)</td><td>65.75</td><td>7.28</td><td>11.68</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>65.75</td><td>7.28</td><td>11.68</td></tr><tr><td>実験値 (%)</td><td>65.75</td><td>7.28</td><td>11.68</td></tr></table>		C	H	N	理論値 (%)	65.75	7.28	11.68	実験値 (%)	65.75	7.28	11.68	理論値 (%)	65.75	7.28	11.68	実験値 (%)	65.75	7.28	11.68
	C	H	N																			
理論値 (%)	65.75	7.28	11.68																			
実験値 (%)	65.75	7.28	11.68																			
理論値 (%)	65.75	7.28	11.68																			
実験値 (%)	65.75	7.28	11.68																			
59		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.88~2.21 (CH <sub>2</sub> , s), 2.93 (2H, d), 3.04 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.20~7.58 (CH, s), 8.24 (2H, s) 分子式 : C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O · HCl																				
60		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.12~2.21 (CH <sub>2</sub> , s), 2.34 (2H, d), 2.74~3.01 (2H, s), 3.50 (2H, s), 7.29 (2H, s), 7.71 (2H, s), 8.26 (2H, s)																				

表 6

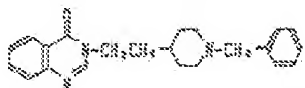
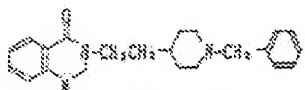
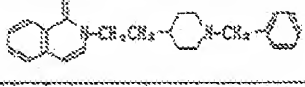
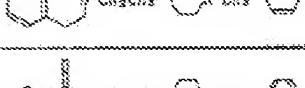

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)																
61		融点 (°C) : 135~140 (分解) 元素分析値 (C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O · 2HCl として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>62.86</td><td>6.47</td><td>10.60</td></tr><tr><td>実験値 (%)</td><td>62.22</td><td>6.63</td><td>10.60</td></tr><tr><td>1-H, 2-O (%)</td><td>62.08</td><td>6.79</td><td>10.60</td></tr></table>		C	H	N	理論値 (%)	62.86	6.47	10.60	実験値 (%)	62.22	6.63	10.60	1-H, 2-O (%)	62.08	6.79	10.60
	C	H	N															
理論値 (%)	62.86	6.47	10.60															
実験値 (%)	62.22	6.63	10.60															
1-H, 2-O (%)	62.08	6.79	10.60															
62		融点 (°C) : 80~82 (分解) 元素分析値 (C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O · 2HCl として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>62.86</td><td>6.47</td><td>10.60</td></tr><tr><td>実験値 (%)</td><td>62.14</td><td>6.63</td><td>10.60</td></tr><tr><td>1-H, 2-O (%)</td><td>62.00</td><td>6.68</td><td>10.60</td></tr></table>		C	H	N	理論値 (%)	62.86	6.47	10.60	実験値 (%)	62.14	6.63	10.60	1-H, 2-O (%)	62.00	6.68	10.60
	C	H	N															
理論値 (%)	62.86	6.47	10.60															
実験値 (%)	62.14	6.63	10.60															
1-H, 2-O (%)	62.00	6.68	10.60															
63		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.1~2.2 (CH <sub>2</sub> , s), 2.7~3.1 (2H, s), 3.50 (2H, s), 4.0 (2H, s), 6.95 (CH, s), 6.9~7.5 (CH, s), 8.47 (1H, s) 分子式 : C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O · HCl																
64		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.1~2.2 (CH <sub>2</sub> , s), 2.7~3.1 (2H, s), 3.5~3.7 (2H, s), 7.0~7.5 (CH, s), 8.56 (1H, s) 分子式 : C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O · HCl																
65		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.10~2.20 (CH <sub>2</sub> , s), 2.97 (CH, s), 3.53 (2H, s), 4.18~4.70 (4H, s), 7.27 (CH, s), 7.58~8.12 (4H, s) 分子式 : C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O · HCl																

表 8 (続 命)

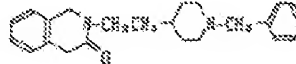
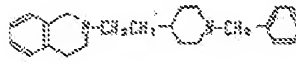

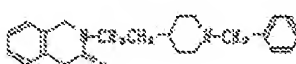
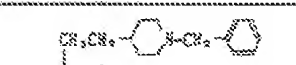
実施例	結 晶 式	物 理 化 学 性 質 (融点、元素分析値、NMR など)
66	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.10~2.20 (3H, s), 2.93 (2H, br), 3.46~3.85 (2H, m), 4.43 (2H, s), 7.00~7.50 (4H, s), 7.87 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
67	 · 2HCl	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.10~2.20 (3H, s), 2.22~2.97 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.55 (2H, s), 6.90~7.20 (4H, s), 7.26 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$
68	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.10~1.16 (1H, m), 2.16~2.50 (2H, m), 2.97 (2H, s), 3.05 (2H, s), 3.05~3.43 (4H, s), 3.46 (2H, s), 7.00~7.38 (4H, s), 7.26 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
69	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.10~1.16 (1H, m), 1.44 (2H, s), 2.97 (2H, s), 3.05 (2H, s), 3.05~3.43 (4H, s), 4.40 (2H, s), 7.00~7.38 (4H, s), 7.26 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
70	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.20~2.54 (2H, m), 2.44 (2H, s), 7.14~7.25 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$

表 8 (続 命)

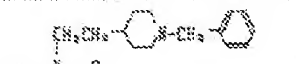
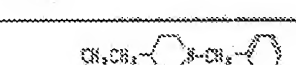
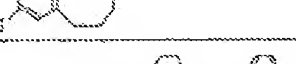

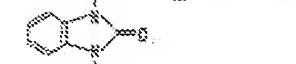
実施例	結 晶 式	物 理 化 学 性 質 (融点、元素分析値、NMR など)
71	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.44~1.80 (1H, s), 2.96 (2H, s), 3.56 (2H, s), 7.00~7.45 (4H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
72	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.24~1.50 (2H, m), 2.18 (2H, s), 2.94~3.26 (4H, m), 3.43 (2H, s), 3.70 (2H, s), 6.94~7.19 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.20 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
73	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.24~2.20 (1H, m), 2.54 (2H, s), 2.86 (2H, s), 3.43 (2H, s), 3.70 (2H, s), 6.94~7.19 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.21 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
74	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.38~2.02 (1H, m), 2.94 (2H, s), 5.00 (2H, s), 4.94 (4H, s), 7.00~7.36 (4H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
75	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.32~2.26 (1H, m), 2.44~2.93 (2H, m), 3.50 (2H, s), 4.00 (2H, s), 6.72~6.94 (2H, s), 7.00~7.44 (4H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$



表 5 (続 前)

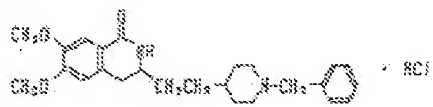
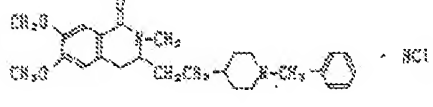
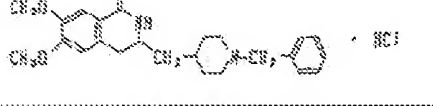
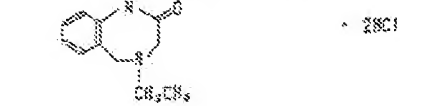
実施例	構 造 式	物 理 化 学 性 質 (融点、元素分析値、NMR など)
76		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.10~2.10 (1H, m), 2.80~3.60 (4H, m), 3.45 (3H, s), 3.55~3.85 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.67 (1H, s), 7.20 (2H, s), 7.45 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$
77		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.00~2.10 (1H, m), 2.50~3.55 (4H, m), 3.01 (3H, s), 3.45 (1H, m), 3.55 (3H, s), 6.67 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.20 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$
78		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.00~2.12 (1H, m), 2.50~3.55 (4H, m), 3.45 (3H, s), 3.55 (1H, m), 3.55 (3H, s), 6.67 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.20 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$
79		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.10~2.15 (1H, m), 2.61 (2H, s), 2.80 (2H, s), 3.14 (2H, s), 3.51 (1H, m), 3.51 (2H, s), 3.51 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.45 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$

表 7

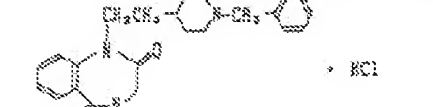
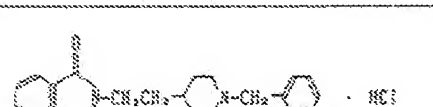
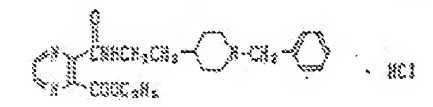
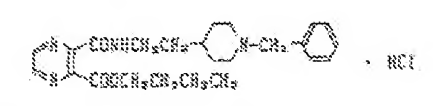
実施例	構 造 式	物 理 化 学 性 質 (融点、元素分析値、NMR など)
80		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : (7.9-8.1) 1.01~2.45 (1H, m), 2.70~3.50 (4H, m), 3.45 (3H, s), 3.55 (1H, m), 3.55 (3H, s), 6.67 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.20 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$
81		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.12~2.12 (1H, m), 2.75~3.00 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.55 (1H, m), 4.55 (2H, s), 7.08~7.12 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$
82		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.02~2.12 (1H, m), 1.42 (2H, s), 2.75~3.55 (4H, m), 3.55 (1H, m), 3.55 (3H, s), 6.67 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.20 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$
83		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.85 (3H, s), 1.04~2.10 (1H, m), 4.62~4.68 (2H, s), 4.75~4.80 (2H, s), 4.85 (1H, m), 7.45~7.72 (1H, s), 7.72 (2H, s), 8.71 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$



表 7 (続 き)

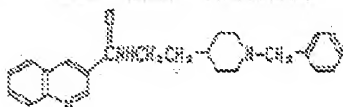
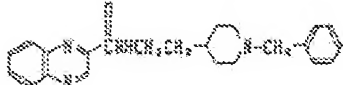
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)																				
94	 · 2HCl	融点 (℃) : 197.9 ~ 198.9 元素分析値 (C, H, N, O · 2HCl) として <table><tr><td>理論値 (%)</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>O</td></tr><tr><td></td><td>64.57</td><td>6.65</td><td>9.64</td><td>9.13</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>64.52</td><td>6.65</td><td>9.64</td><td>9.13</td></tr></table>	理論値 (%)	C	H	N	O		64.57	6.65	9.64	9.13	実測値 (%)	64.52	6.65	9.64	9.13					
理論値 (%)	C	H	N	O																		
	64.57	6.65	9.64	9.13																		
実測値 (%)	64.52	6.65	9.64	9.13																		
95	 · HCl	融点 (℃) : 174 ~ 175.5 元素分析値 (C, H, N, O · HCl) として <table><tr><td>理論値 (%)</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>O</td></tr><tr><td></td><td>65.37</td><td>6.63</td><td>12.71</td><td>12.29</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>64.98</td><td>6.63</td><td>12.86</td><td>12.22</td></tr><tr><td>計算値 (%)</td><td>64.97</td><td>6.66</td><td>12.83</td><td>12.23</td></tr></table>	理論値 (%)	C	H	N	O		65.37	6.63	12.71	12.29	実測値 (%)	64.98	6.63	12.86	12.22	計算値 (%)	64.97	6.66	12.83	12.23
理論値 (%)	C	H	N	O																		
	65.37	6.63	12.71	12.29																		
実測値 (%)	64.98	6.63	12.86	12.22																		
計算値 (%)	64.97	6.66	12.83	12.23																		

表 8

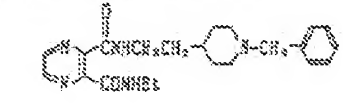
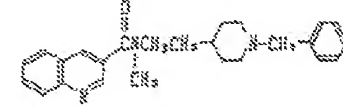
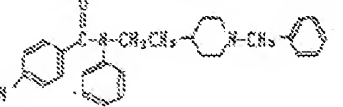
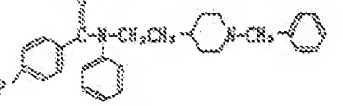
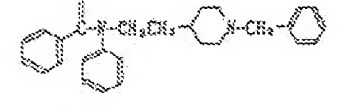
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
96	 · HCl	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.88 ~ 2.24 (3H, s), 1.25 (3H, s), 2.80 ~ 3.68 (2H, m), 3.44 (2H, m), 3.12 ~ 3.18 (2H, m), 7.26 (5H, s), 8.44 (2H, s)
97	 · 2HCl	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.00 ~ 2.08 (3H, s), 2.79 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.40 (2H, m), 3.17 (5H, s), 3.40 ~ 3.61 (2H, m), 7.68 ~ 7.82 (2H, m), 8.98 ~ 9.11 (2H, m), 7.82 (1H, s) 分子式 : C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O · 2HCl
98	 · HCl	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.1 ~ 2.1 (3H, s), 2.7 ~ 3.0 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.95 (2H, m), 8.9 ~ 7.8 (12H, m), 8.05 (2H, s) 分子式 : C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O · HCl
99	 · HCl	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.1 ~ 2.1 (3H, s), 2.7 ~ 3.0 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.9 ~ 4.0 (2H, m), 8.9 ~ 7.4 (12H, m) 分子式 : C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O · HCl
100	 · HCl	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.1 ~ 2.2 (3H, s), 2.7 ~ 3.0 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.95 (2H, m), 8.9 ~ 7.4 (15H, m) 分子式 : C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O · HCl



表 8 (續)

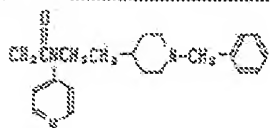
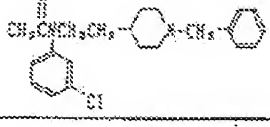
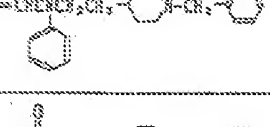

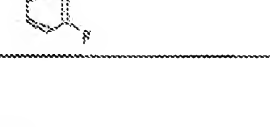
實施例	構 造 式	物 理 化 學 指 數 (融點、元素分析值、NMR 值等)
111		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.24~1.41 (2H, m), 2.82~2.98 (2H, m), 3.34 (2H, s), 3.50 (2H, s), 7.18 (2H, d), 7.58 (2H, d), 8.70 (2H, d) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$
112	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.83 (2H, m), 1.98~2.2 (2H, m), 2.6~3.0 (2H, m), 3.23 (2H, s), 3.86 (2H, s), 6.8~7.4 (2H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{OCl} \cdot \text{HCl}$
113	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.18~2.06 (2H, m), 2.83 (2H, s), 3.47 (2H, s), 3.78 (2H, s), 5.42 (1H, d), 5.90 (1H, d), 6.20 (1H, d), 6.39~7.40 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$
114	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.14~2.03 (2H, m), 2.35 (2H, s), 3.44 (2H, s), 3.64 (2H, s), 7.00 (2H, s), 7.33 (2H, s), 7.22 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$
115	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.15~1.95 (2H, m), 2.34 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.67 (2H, s), 6.74~7.07 (2H, m), 7.23 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$

表 9 (續)

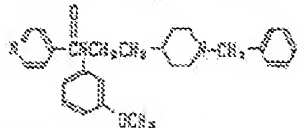
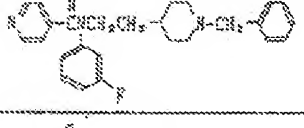

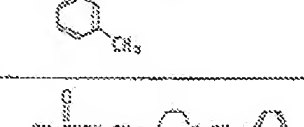
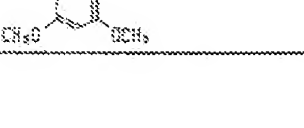
實施例	構 造 式	物 理 化 學 指 數 (融點、元素分析值、NMR 值等)
116	 · 2HCl	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.0~2.1 (2H, m), 2.5~3.0 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.85 (2H, s), 6.4~6.7 (2H, m), 6.9~7.3 (2H, m), 8.34 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$
117	 · 2HCl	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.0~2.1 (2H, m), 2.5~3.0 (2H, m), 3.41 (2H, s), 3.84 (2H, s), 6.6~7.2 (2H, m), 7.22 (2H, s), 8.27 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$
118	 · 2HCl	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.0~2.1 (2H, m), 2.5~3.0 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.57 (2H, s), 3.83 (2H, s), 6.0~6.2 (2H, m), 7.0 ~7.4 (7H, m), 8.33 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 2\text{HCl}$
119	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.77 (2H, s), 1.0~2.1 (2H, m), 2.32 (2H, s), 2.6 ~2.8 (2H, m), 3.40 (2H, s), 3.83 (2H, s), 6.7~ 7.3 (2H, m) 分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$
120	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.83 (2H, s), 1.1~2.2 (2H, m), 2.5~3.0 (2H, m), 3.42 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.75 (2H, s), 6.20 (2H, d), 6.30 (1H, m), 7.33 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$

表 8 (続き)

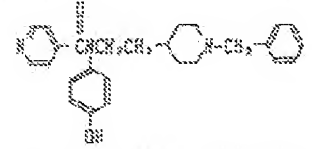
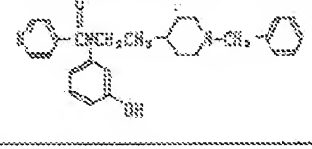
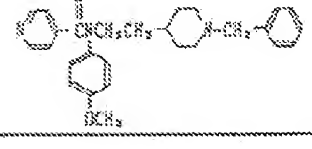
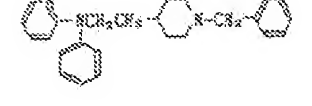
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
121		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.1~2.1 (9H, m), 2.6~3.0 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.83 (2H, s), 6.53 (4H, dd), 7.04 (2H, s), 7.12 (2H, s), 8.26 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$
122		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.07~2.35 (9H, m), 2.69 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.81 (2H, s), 6.51~6.53 (4H, m), 6.94~7.11 (2H, s), 7.25 (2H, s), 7.31 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$
123		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.1~2.1 (9H, m), 2.6~3.0 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.78 (4H, dd), 7.02 (2H, s), 7.25 (2H, s), 8.37 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$
124		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7.20 (1H, s), 8.05 (1H, s), 1.2~1.83 (9H, m), 3.82~3.85 (2H, s), 3.4 (2H, s), 3.90 (2H, s), 6.26~6.92 (2H, m) 分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl}$

表 9

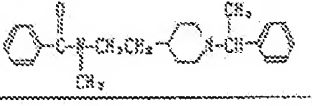
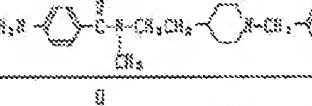
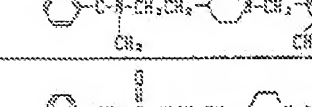
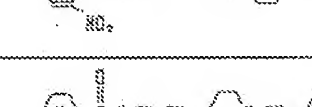
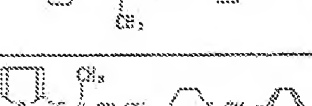
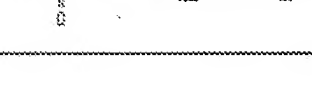
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
125		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.80~2.12 (12H, s), 2.52~2.54 (2H, s), 7.09~ 7.52 (10H, s)
126		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.02~2.10 (9H, m), 2.68~3.82 (2H, s), 3.98 (2H, s), 6.53~6.55 (4H, m), 6.99 (2H, s), 6.50 (2H, s), 7.21~7.23 (2H, m) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$
127		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.0~2.1 (9H, m), 2.71 (2H, s), 2.5~3.1 (2H, s), 3.1~3.8 (2H, s), 7.0~7.4 (9H, s) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$
128		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.0~2.2 (9H, m), 2.7~3.0 (2H, m), 3.23 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.81 (2H, s), 6.86 (2H, s), 7.23 (2H, s), 7.3~7.7 (3H, s), 8.61 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
129		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : (フリーベース) 1.10~2.08 (17H, m), 2.10~2.32 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.20~3.50 (2H, s), 3.66~4.18 (2H, s), 7.36~7.75 (3H, s) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$
130		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.20~2.08 (9H, m), 2.68~2.82 (2H, s), 3.12 (2H, s), 3.49~3.61 (2H, s), 6.42 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.28~7.45 (6H, s) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 9 (続 命)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
131		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.02~2.06 (9H, m), 2.71~2.57 (9H, m), 5.16~5.54 (2H, m), 7.16~7.53 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
132		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.1~2.1 (7H, m), 2.6~3.05 (2H, m), 3.05~3.15 (2H, m), 3.45 (2H, m), 5.1 (1H, s), 7.1~7.5 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
133		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.00~2.08 (20H, m), 7.22 (5H, br), 7.37 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
134		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.30~2.24 (9H, m), 2.85 (2H, br), 3.32~3.53 (4H, m), 6.03~6.28 (2H, m), 7.20~7.62 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
135		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.1~2.1 (9H, m), 2.2~2.4 (2H, m), 2.50 (4H, s), 7.30 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
136		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.20~2.15 (9H, m), 2.64~2.8 (2H, br), 3.45 (2H, m), 3.35~3.60 (2H, m), 3.80 (2H, s), 5.60 (1H, br), 6.50~6.59 (2H, s), 7.15~7.40 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 9 (続 命)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
137		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.12~2.16 (9H, m), 2.75~2.9 (2H, br), 3.45 (2H, s), 3.32~3.60 (2H, m), 3.82 (2H, s), 5.12~7.40 (10H, m), 8.28 (1H, br), 16.0 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
138		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.1~2.2 (9H, m), 2.7~3.0 (2H, m), 3.1~3.4 (2H, m), 3.45 (2H, s), 4.90 (1H, s), 6.9~7.4 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
139		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.1~2.2 (9H, m), 2.7~3.0 (2H, m), 3.1~3.6 (2H, m), 3.65 (2H, s), 5.0 (1H, s), 7.30 (10H, s) 分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
140		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.1~2.2 (9H, m), 2.7~3.0 (2H, m), 3.3~3.4 (2H, m), 3.40 (2H, s), 5.0 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.1~7.4 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
141		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.1~2.2 (9H, m), 2.6~3.0 (2H, br), 3.45 (2H, s), 3.35~3.6 (2H, m), 3.90 (2H, s), 6.9~7.30 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 9 (続 き)

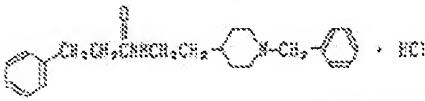
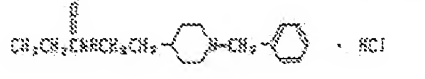
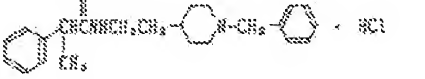
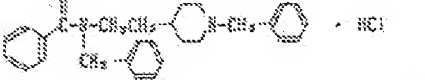
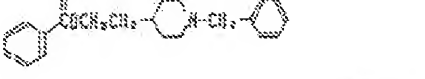
実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)
142		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.1~2.0 (2H, m), 2.1~2.7 (4H, m), 2.7~2.8 (2H, s), 3.0~3.5 (2H, m), 6.1 (1H), 7.0~7.7 (10H, s) 分子式: C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O · HCl
143		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.1~2.0 (2H, m), 2.1~2.7 (4H, m), 2.7~2.8 (2H, s), 3.0~3.5 (2H, m), 6.1 (1H), 7.0~7.7 (10H, s) 分子式: C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O · HCl
144		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.1~2.0 (2H, m), 2.1~2.7 (4H, m), 2.7~2.8 (2H, s), 3.0~3.5 (2H, m), 6.1 (1H), 7.0~7.7 (10H, s) 分子式: C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O · HCl
145		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.90~2.10 (2H, m), 2.75 (2H, s), 3.08~3.70 (2H, s), 3.43 (2H, s), 4.44~4.85 (2H, m), 7.27 (10H, s), 7.38 (2H, s) 分子式: C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O · HCl
146		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.1~2.0 (2H, m), 2.7~2.8 (2H, s), 2.48 (2H, s), 4.36 (2H, s), 7.0~7.7 (10H, s), 7.8~8.2 (2H, s) 分子式: C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O

表 9 (続 き)

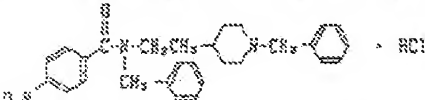
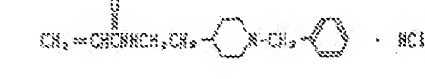
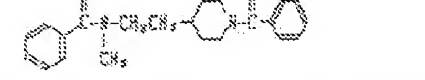
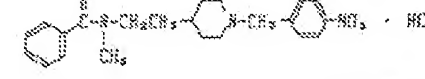
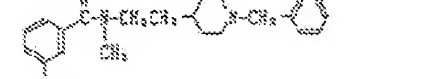
実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)
147		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.88~1.90 (2H, m), 2.55~3.05 (4H, m), 3.38 (2H, s), 4.50 (2H, s), 4.88 (2H, s), 7.00~7.38 (10H, s), 8.10 (2H, s) 分子式: C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O · HCl
148		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.1~2.0 (2H, m), 2.7~2.8 (2H, s), 2.1~2.4 (2H, s), 3.47 (2H, s), 5.89 (2H, s), 6.9~7.1 (10H, s), 7.29 (2H, s) 分子式: C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O · HCl
149		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.00~4.08 (16H, m), 7.38 (10H, s) 分子式: C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O
150		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.90~2.10 (2H, m), 2.55~3.59 (7H, m), 3.32 (2H, s), 7.38 (2H, s), 7.80 (2H, s) 分子式: C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O · HCl
151		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.98~2.08 (2H, m), 2.80~3.10 (5H, s), 3.48 (2H, s), 7.15~7.92 (14H, s) 分子式: C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O



表 9 (続 命)

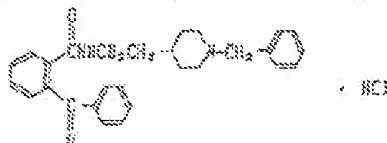
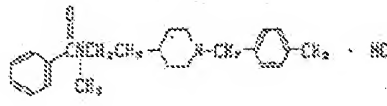
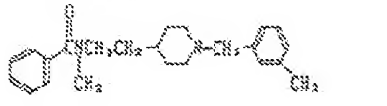
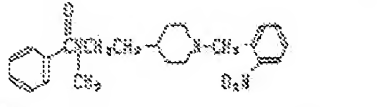
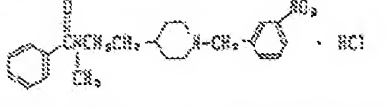
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)												
152	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.80~2.04 (3H, m), 2.48~2.88 (2H, m), 2.12~3.12 (4H, m), 7.00~7.72 (4H, m)												
153	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.01~2.01 (19H, m), 2.34 (3H, s), 2.63~2.84 (5H, bd), 3.42 (2H, bd), 7.15 (4H, bd), 7.35 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$												
154	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.00~1.96 (11H, m), 2.30 (3H, s), 2.38 (2H, bd), 7.02 (4H, bd), 7.23 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$												
155	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.80~2.18 (3H, m), 2.52~3.70 (7H, m), 2.72 (2H, s), 7.10~7.68 (4H, m), 7.38 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$												
156	 $\cdot \text{HCl}$	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ ): 216~217 (分解) 元素分析値 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>62.23</td><td>6.75</td><td>10.02</td></tr> <tr> <td>実測値 (%)</td><td>62.38</td><td>6.62</td><td>9.88</td></tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	62.23	6.75	10.02	実測値 (%)	62.38	6.62	9.88
	C	H	N											
理論値 (%)	62.23	6.75	10.02											
実測値 (%)	62.38	6.62	9.88											

表 9 (続 命)

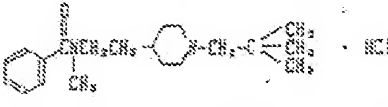
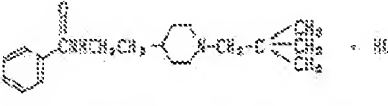
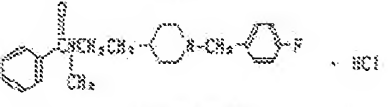
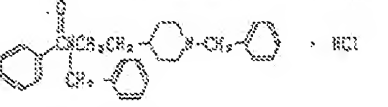
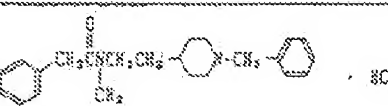
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
157	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.82 (3H, s), 1.02~2.28 (9H, m), 2.60~3.60 (3H, m), 7.23 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
158	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.85 (3H, s), 1.12~2.28 (9H, m), 2.70 (2H, bd), 3.42 (2H, s), 7.33 (3H, s), 7.67 (2H, bd) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
159	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.0~2.7 (9H, m), 1.8~2.1 (3H, m), 2.2~2.6 (4H, m), 6.8~7.7 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
160	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.00~2.05 (9H, m), 2.68, 2.18 (total 3H, each s), 2.82 (2H, bd), 3.03~3.43 (3H, m), 3.44 (2H, s), 4.47, 4.38 (total 3H, each s), 7.35 (10H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
(6)	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.00~2.05 (9H, m), 2.78 (2H, bd), 2.82 (2H, s), 3.10~3.43 (3H, m), 3.43 (2H, s), 5.57 (2H, s), 7.22 (10H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$

表 9 (続 々)

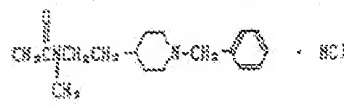
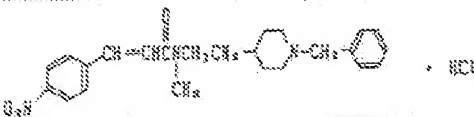
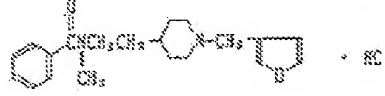
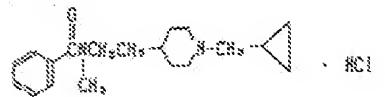
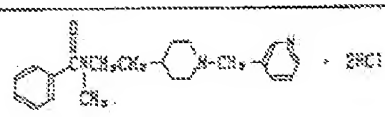
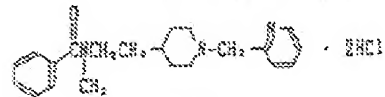
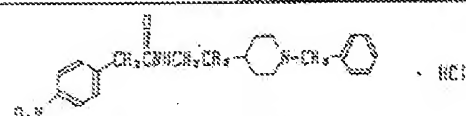
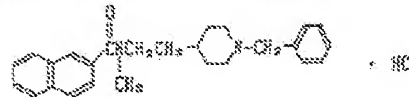
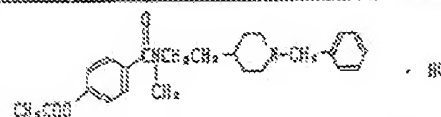
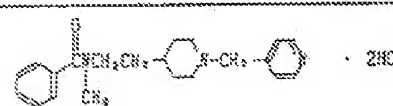




実施例	構 造 式	物 理 化 学 値 数 (融点、元素分析値、NMR など)
162		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.00~2.00 (3H, m), 2.03 (2H, s), 2.80 (2H, dd), 2.86, 2.81 (each 1H, dd), 2.84 (2H, s), 2.86~3.40 (2H, m), 3.43 (2H, s), 7.26 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
163		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.1~2.2 (3H, m), 2.5~2.8 (5H, m), 3.2~4.5 (4H, m), 4.8~7.1 (1H, m), 7.3 (3H, m), 8.24 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
164		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.00~2.08 (10H, m), 2.72~3.08 (5H, m), 3.33 (2H, dd), 5.16 (1H, bs), 7.01 (7H, bs) 分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
165		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.15 (2H, m), 0.55 (2H, m), 0.90~2.23 (10H, m), 3.00 (5H, m), 3.24 (2H, m), 7.40 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
166		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.00~2.03 (3H, m), 2.64~3.00 (5H, m), 3.41 (4H, m), 3.15 (1H, m), 7.27 (5H, s), 7.50 (1H, m), 8.41 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

表 9 (続 々)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 値 数 (融点、元素分析値、NMR など)
167		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.04~1.34 (11H, m), 2.54~3.00 (5H, m), 3.58 (2H, s), 7.01 (1H, m), 7.27 (5H, s), 7.58 (2H, m), 8.44 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$
168		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.00~2.00 (4H, m), 2.83 (2H, dd), 3.24 (2H, dd), 3.45 (2H, s), 3.59 (2H, s), 5.45 (1H, bs), 7.27 (3H, s), 7.77 (4H, ABq) 分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
169		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.0~2.1 (10H, m), 2.6~3.2 (5H, m), 3.2~3.7 (4H, m), 7.25 (5H, s), 7.3~8.1 (7H, m) 分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
170		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.00~2.10 (5H, m), 2.35 (1H, s), 2.81 (2H, dd), 2.88 (2H, m), 3.19~3.45 (2H, m), 3.45 (2H, s), 7.23 (4H, ABq), 7.27 (5H, m) 分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
171		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.06~1.32 (5H, m), 2.70~2.95 (5H, m), 3.44 (2H, s), 7.22 (3H, s), 7.38 (1H, s), 8.50 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

実施例	構 造 式	物理化学常数 (融点、元素分析値、NMR など)
172		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 9.00~9.10 (2H, m), 8.70 (CH, s), 8.60 (CH, s), 8.50 (CH, s), 8.40 (CH, s), 8.30 (CH, s), 7.16~ 7.00 (2H, s), 7.00 (CH, s) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HCl}$
173		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 9.7~9.2 (2H, m), 8.8~8.2 (CH, s), 8.55 (CH, s), 8.02 (2H, s), 8.24 (CH, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2$
174		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 9.7~9.2 (2H, m), 8.8~8.2 (CH, s), 8.55 (CH, s), 8.02 (2H, s), 8.24 (CH, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$
175		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 9.7~9.2 (2H, m), 8.8~8.2 (CH, s), 8.55 (CH, s), 8.02 (2H, s), 8.24 (CH, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$
176		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 9.16~9.10 (2H, m), 8.80 (CH, s), 8.47 (CH, s), 8.35 (CH, s), 7.98~7.74 (11H, s), 8.00 (CH, s), 8.22 (CH, s) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HCl}$






実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、IR など)
177		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ; 1.08 ~ 1.33 (9H, s), 2.08 ~ 2.32 (7H, s), 3.43 (2H, s), 7.27 (2H, s), 7.41 (2H, s), 7.73 (2H, s), 10.0 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
178		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ; 1.16 ~ 1.33 (18H, s), 2.77 ~ 2.95 (8H, s), 3.13 ~ 3.43 (4H, s), 1.28 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
179		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ; 1.08 ~ 1.33 (9H, s), 2.30 ~ 2.58 (7H, s), 3.45 (2H, s), 7.52 (2H, s), 7.73 (2H, s), 7.93 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
180		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ; 1.00 ~ 1.33 (9H, s), 2.87 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.10 ~ 3.33 (3H, s), 3.43 (2H, s), 6.23 ~ 7.23 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
181		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ; 1.16 ~ 1.33 (12H, s), 2.33 (2H, s), 2.55 (2H, s), 1.25 ~ 1.33 (4H, s), 4.02 (2H, s), 6.84 (2H, s), 7.25 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 9 (続 き)

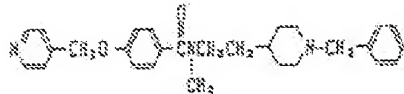
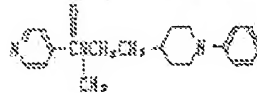
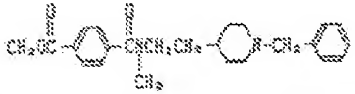
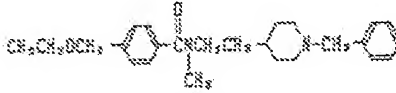
実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)
182	 $\cdot 2\text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.90~2.05 (CH, m), 2.83 (CH, bd), 2.98 (CH, s), 3.13~4.56 (CH, m), 3.47 (CH, m), 5.98 (CH, s), 7.15 (4H, ABq), 7.35 (CH, s), 7.98 (CH, ABq)
183	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.94~1.98 (CH, m), 2.20~3.30 (CH, m), 3.50~ 7.24 (CH, m), 8.87 (CH, s)
184	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.90~2.20 (1H, m), 2.60~3.30 (CH, m), 2.85, 3.03 (total 3H, each bd), 3.42, 3.55 (total 2H, each bd), 3.88 (CH, s), 7.18, 7.21 (total 5H, each s), 7.97 (4H, ABq) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
185	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.90~2.05 (CH, s), 2.70~3.30 (CH, m), 3.20 ~ 3.52 (4H, m), 4.50 (CH, m), 7.21~7.30 (CH, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 9 (続 き)

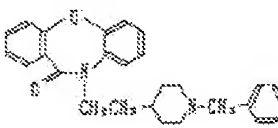
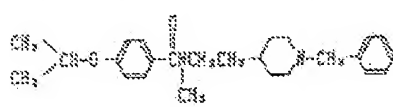
実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)
186	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.90~2.10 (CH, m), 2.81 (CH, bd), 3.45 (CH, s), 4.11 (CH, s), 5.98~7.82 (CH, m), 7.21 (CH, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
187	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.90 (CH, s), 1.40 (CH, s), 1.40~2.30 (CH, m), 1.83 (CH, bd), 3.00 (CH, s), 3.20~3.50 (CH, m), 3.88 (CH, s), 4.50 (CH, m), 7.21~7.30 (CH, s), 7.98 (4H, ABq) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 10

実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)												
188		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.06~2.40 (14H, m), 3.47 (2H, s), 3.78 (3H, s), 6.90~7.50 (9H, s), 7.73 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$												
189		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.06~2.40 (14H, m), 2.50~3.40 (9H, m), 3.48 (2H, s), 6.88 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.15~7.32 (2H, s), 7.73 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$												
190		融点 (°C) : 165~200 (分解) 元素分析値 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>69.38</td> <td>5.27</td> <td>2.41</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>69.24</td> <td>5.40</td> <td>2.38</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	69.38	5.27	2.41	実測値 (%)	69.24	5.40	2.38
	C	H	N											
理論値 (%)	69.38	5.27	2.41											
実測値 (%)	69.24	5.40	2.38											
191		融点 (°C) : 193~199 元素分析値 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>69.38</td> <td>5.27</td> <td>2.41</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>69.15</td> <td>5.42</td> <td>2.47</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	69.38	5.27	2.41	実測値 (%)	69.15	5.42	2.47
	C	H	N											
理論値 (%)	69.38	5.27	2.41											
実測値 (%)	69.15	5.42	2.47											
192		融点 (°C) : 200~201 元素分析値 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>69.38</td> <td>5.27</td> <td>2.41</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>69.10</td> <td>5.46</td> <td>2.36</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	69.38	5.27	2.41	実測値 (%)	69.10	5.46	2.36
	C	H	N											
理論値 (%)	69.38	5.27	2.41											
実測値 (%)	69.10	5.46	2.36											

表 10 (続 き)

実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)																
193		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.05~2.40 (14H, m), 2.55~3.43 (5H, m), 3.48 (2H, s), 7.23 (3H, s), 7.23~7.43 (3H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NOF} \cdot \text{HCl}$																
194		融点 (°C) : 175~177 元素分析値 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>74.94</td> <td>7.53</td> <td>3.79</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>72.77</td> <td>7.64</td> <td>3.82</td> </tr> <tr> <td><math>\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}</math> (%)</td> <td>72.90</td> <td>7.71</td> <td>3.70</td> </tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	74.94	7.53	3.79	実測値 (%)	72.77	7.64	3.82	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}$ (%)	72.90	7.71	3.70
	C	H	N															
理論値 (%)	74.94	7.53	3.79															
実測値 (%)	72.77	7.64	3.82															
$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}$ (%)	72.90	7.71	3.70															
195		融点 (°C) : 211~213 (分解) 元素分析値 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>74.96</td> <td>7.53</td> <td>3.79</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>74.98</td> <td>7.45</td> <td>3.70</td> </tr> <tr> <td><math>\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}</math> (%)</td> <td>72.90</td> <td>7.71</td> <td>3.70</td> </tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	74.96	7.53	3.79	実測値 (%)	74.98	7.45	3.70	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}$ (%)	72.90	7.71	3.70
	C	H	N															
理論値 (%)	74.96	7.53	3.79															
実測値 (%)	74.98	7.45	3.70															
$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}$ (%)	72.90	7.71	3.70															
196		融点 (°C) : 153~154 元素分析値 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>75.90</td> <td>7.45</td> <td>3.80</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>75.77</td> <td>7.28</td> <td>3.84</td> </tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	75.90	7.45	3.80	実測値 (%)	75.77	7.28	3.84				
	C	H	N															
理論値 (%)	75.90	7.45	3.80															
実測値 (%)	75.77	7.28	3.84															
197		融点 (°C) : 170~171 (分解) 元素分析値 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>75.90</td> <td>7.45</td> <td>3.80</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>75.81</td> <td>7.47</td> <td>3.80</td> </tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	75.90	7.45	3.80	実測値 (%)	75.81	7.47	3.80				
	C	H	N															
理論値 (%)	75.90	7.45	3.80															
実測値 (%)	75.81	7.47	3.80															

表 10 (続き)

実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)												
198		融点 (°C) : 175~176 元素分析値 (C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>2</sub> · HCl) として <table> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>70.31</td> <td>7.72</td> <td>3.15</td> </tr> <tr> <td>測定値 (%)</td> <td>70.20</td> <td>7.48</td> <td>3.30</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	70.31	7.72	3.15	測定値 (%)	70.20	7.48	3.30
	C	H	N											
理論値 (%)	70.31	7.72	3.15											
測定値 (%)	70.20	7.48	3.30											
199		融点 (°C) : 236~237 (分解) 元素分析値 (C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> NO <sub>2</sub> · HCl) として <table> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>69.08</td> <td>6.95</td> <td>3.50</td> </tr> <tr> <td>測定値 (%)</td> <td>69.07</td> <td>6.95</td> <td>3.50</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	69.08	6.95	3.50	測定値 (%)	69.07	6.95	3.50
	C	H	N											
理論値 (%)	69.08	6.95	3.50											
測定値 (%)	69.07	6.95	3.50											
200		融点 (°C) : 195~196 元素分析値 (C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> NO · HCl) として <table> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>74.68</td> <td>7.63</td> <td>6.79</td> </tr> <tr> <td>測定値 (%)</td> <td>72.72</td> <td>7.77</td> <td>6.76</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	74.68	7.63	6.79	測定値 (%)	72.72	7.77	6.76
	C	H	N											
理論値 (%)	74.68	7.63	6.79											
測定値 (%)	72.72	7.77	6.76											
201		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.10~2.10 (2H, s), 2.50~2.60 (2H, s), 2.41 (2H, s), 7.00~7.05 (4H, s), 7.12 (2H, s), 7.22 (2H, s) 分子式 : C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> NO · HCl												
202		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.17 (2H, s), 1.12~2.10 (2H, s), 2.60~2.63 (2H, s), 2.41 (2H, s), 2.51 (2H, s), 7.00 (2H, s), 7.02~7.05 (4H, s), 7.22 (2H, s) 分子式 : C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> NO · HCl												

表 10 (続き)

実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)												
203		融点 (°C) : 126~127 元素分析値 (C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>2</sub> · HCl) として <table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>測定値 (%)</td> <td>70.33</td> <td>7.72</td> <td>3.15</td> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>70.41</td> <td>7.48</td> <td>3.30</td> </tr> </table>	理論値 (%)	C	H	N	測定値 (%)	70.33	7.72	3.15	理論値 (%)	70.41	7.48	3.30
理論値 (%)	C	H	N											
測定値 (%)	70.33	7.72	3.15											
理論値 (%)	70.41	7.48	3.30											
204		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.05~2.45 (2H, s), 2.50 (2H, s), 2.60 (2H, s), 2.41 (2H, s), 2.51 (2H, s), 7.00 (2H, s), 7.12 (2H, s), 7.22 (2H, s) 分子式 : C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>2</sub> · HCl												
205		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.05~2.45 (2H, s), 2.50 (2H, s), 2.60 (2H, s), 2.41 (2H, s), 2.51 (2H, s), 7.00 (2H, s), 7.12 (2H, s), 7.22 (2H, s) 分子式 : C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>2</sub> · HCl												
206		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.10~2.50 (2H, s), 2.70~2.80 (2H, s), 2.48 (2H, s), 2.51 (2H, s), 2.51 (2H, s), 7.00 (2H, s), 7.12 (2H, s), 7.22 (2H, s) 分子式 : C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>2</sub> · HCl												
207		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.50~2.57 (2H, s), 2.48, 2.50 (total 2H, each s), 2.51 (2H, s), 2.51 (2H, s), 7.00 (2H, s), 7.12 (2H, s), 7.22 (2H, s) 分子式 : C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>2</sub> · HCl												

表 10 (続 命)

実施例	構造式	物理化学常数 (融点、元素分析値、NMR など)
208		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.58~2.55 (7H, m), 2.78~3.02 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.68 (2H, s), 3.90 (2H, s), 5.55 (1H, s), 5.93 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.07 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$
209		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.58~2.55 (7H, m), 2.78~3.03 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.00 (2H, s), 5.82 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.22 (3H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$
210		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.50~2.50 (7H, m), 2.78~3.03 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.03 (2H, s), 5.58 (1H, s), 6.61 (1H, s), 7.25 (3H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$
211		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.52~2.55 (7H, m), 2.78~3.02 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.68 (2H, s), 3.92 (2H, s), 7.05~7.55 (3H, s), 7.22 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$
212		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.50~2.55 (7H, m), 2.38 (3H, s), 2.78~3.02 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.57 (2H, s), 5.68 (1H, s), 7.38~7.60 (3H, s), 7.21 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$

表 10 (続 命)

実施例	構造式	物理化学常数 (融点、元素分析値、NMR など)																
213		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.48~2.68 (7H, m), 2.82 (3H, s), 2.77~3.02 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.69 (2H, s), 7.18~ 7.67 (3H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$																
214		融点 (°C) : 174~178 元素分析値 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>69.08</td><td>6.55</td><td>2.36</td></tr> <tr> <td>実測値 (%)</td><td>69.12</td><td>6.41</td><td>2.45</td></tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	69.08	6.55	2.36	実測値 (%)	69.12	6.41	2.45				
	C	H	N															
理論値 (%)	69.08	6.55	2.36															
実測値 (%)	69.12	6.41	2.45															
215		融点 (°C) : 175~178 元素分析値 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>73.44</td><td>6.83</td><td>2.69</td></tr> <tr> <td>実測値 (%)</td><td>73.04</td><td>6.87</td><td>2.77</td></tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	73.44	6.83	2.69	実測値 (%)	73.04	6.87	2.77				
	C	H	N															
理論値 (%)	73.44	6.83	2.69															
実測値 (%)	73.04	6.87	2.77															
216		融点 (°C) : 180~181 元素分析値 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>70.85</td><td>7.38</td><td>2.77</td></tr> <tr> <td>実測値 (%)</td><td>70.34</td><td>7.05</td><td>2.67</td></tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	70.85	7.38	2.77	実測値 (%)	70.34	7.05	2.67				
	C	H	N															
理論値 (%)	70.85	7.38	2.77															
実測値 (%)	70.34	7.05	2.67															
217		融点 (°C) : 228~230 (分解) 元素分析値 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>69.40</td><td>6.86</td><td>2.52</td></tr> <tr> <td>実測値 (%)</td><td>67.88</td><td>6.97</td><td>2.46</td></tr> <tr> <td>元素分析 (%)</td><td>67.88</td><td>6.70</td><td>2.46</td></tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	69.40	6.86	2.52	実測値 (%)	67.88	6.97	2.46	元素分析 (%)	67.88	6.70	2.46
	C	H	N															
理論値 (%)	69.40	6.86	2.52															
実測値 (%)	67.88	6.97	2.46															
元素分析 (%)	67.88	6.70	2.46															

表 10 (続 命)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)												
218		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ; 2.42~2.60 (12H, m), 3.42 (2H, s), 6.73 (1H, dt), 7.10~7.16 (4H, m), 7.20 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$												
219		融点 ( $^{\circ}\text{C}$ ) : 211~213 (分解) 元素分析値 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>75.47</td><td>7.39</td><td>8.97</td></tr> <tr> <td>実験値 (%)</td><td>75.22</td><td>7.41</td><td>8.97</td></tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	75.47	7.39	8.97	実験値 (%)	75.22	7.41	8.97
	C	H	N											
理論値 (%)	75.47	7.39	8.97											
実験値 (%)	75.22	7.41	8.97											
220		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ; 1.20~1.60 (12H, m), 1.96 (2H, s), 2.71~2.97 (2H, s), 3.42 (2H, s), 6.67 (1H, dt), 7.21 (2H, s), 7.21~7.25 (4H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$												
221		融点 ( $^{\circ}\text{C}$ ) : 170~171 元素分析値 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>77.01</td><td>7.70</td><td>8.43</td></tr> <tr> <td>実験値 (%)</td><td>77.10</td><td>7.67</td><td>8.43</td></tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	77.01	7.70	8.43	実験値 (%)	77.10	7.67	8.43
	C	H	N											
理論値 (%)	77.01	7.70	8.43											
実験値 (%)	77.10	7.67	8.43											
222		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ; 1.10~2.40 (12H, m), 2.70~2.90 (2H, s), 3.45 (2H, s), 3.42 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.91 (2H, s), 6.68 (1H, dt), 6.80 (1H, s), 7.20 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$												

表 10 (続 命)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)												
223		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ; 1.10~2.40 (12H, m), 2.68~3.00 (2H, s), 3.45 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.92 (2H, s), 6.68 (1H, dt), 6.82 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.21 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$												
224		融点 ( $^{\circ}\text{C}$ ) : 130~135 元素分析値 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>76.98</td><td>8.87</td><td>8.18</td></tr><tr><td>実験値 (%)</td><td>76.91</td><td>8.72</td><td>8.18</td></tr></table>		C	H	N	理論値 (%)	76.98	8.87	8.18	実験値 (%)	76.91	8.72	8.18
	C	H	N											
理論値 (%)	76.98	8.87	8.18											
実験値 (%)	76.91	8.72	8.18											
225		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ; 1.10~2.50 (12H, m), 3.87 (2H, s), 3.93 (2H, s), 6.40 (1H, dt), 7.00~7.25 (4H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$												
226		融点 ( $^{\circ}\text{C}$ ) : 188~189 (分解) $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ; 1.61~2.10 (12H, m), 2.65~2.75 (2H, s), 3.25~ 3.83 (2H, s), 3.92 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.20 (2H, s), 6.89 (1H, dt), 7.19 (1H, s), 7.20~7.60 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$												
227		融点 ( $^{\circ}\text{C}$ ) : 220~221 元素分析値 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>69.83</td><td>7.99</td><td>8.28</td></tr><tr><td>実験値 (%)</td><td>70.03</td><td>7.91</td><td>8.28</td></tr></table>		C	H	N	理論値 (%)	69.83	7.99	8.28	実験値 (%)	70.03	7.91	8.28
	C	H	N											
理論値 (%)	69.83	7.99	8.28											
実験値 (%)	70.03	7.91	8.28											



表 10 (続 命)

実施例	化 学 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)												
228		融点 (°C) : 212~213 元素分析値 (C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> · HCl としして) <table> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>62.82</td> <td>7.50</td> <td>2.85</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>62.82</td> <td>7.50</td> <td>2.85</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	62.82	7.50	2.85	実測値 (%)	62.82	7.50	2.85
	C	H	N											
理論値 (%)	62.82	7.50	2.85											
実測値 (%)	62.82	7.50	2.85											
229		融点 (°C) : 223~230 (分解) 元素分析値 (C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> · HCl としして) <table> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>62.82</td> <td>7.50</td> <td>2.85</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>62.82</td> <td>7.50</td> <td>2.85</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	62.82	7.50	2.85	実測値 (%)	62.82	7.50	2.85
	C	H	N											
理論値 (%)	62.82	7.50	2.85											
実測値 (%)	62.82	7.50	2.85											
230		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.00~1.20 (14H, s), 2.73 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.92 (2H, s), 3.92 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.22~ 7.30 (2H, s) 分子式 : C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> · HCl												
231		融点 (°C) : 219~211 元素分析値 (C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> · HCl としして) <table> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>62.82</td> <td>7.50</td> <td>2.85</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>62.82</td> <td>7.50</td> <td>2.85</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	62.82	7.50	2.85	実測値 (%)	62.82	7.50	2.85
	C	H	N											
理論値 (%)	62.82	7.50	2.85											
実測値 (%)	62.82	7.50	2.85											
232		融点 (°C) : 224~238 (分解) 元素分析値 (C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> · HCl としして) <table> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>62.82</td> <td>7.50</td> <td>2.85</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>62.82</td> <td>7.50</td> <td>2.85</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	62.82	7.50	2.85	実測値 (%)	62.82	7.50	2.85
	C	H	N											
理論値 (%)	62.82	7.50	2.85											
実測値 (%)	62.82	7.50	2.85											

表 10 (続 命)

実施例	精 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)												
233		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.10~1.40 (14H, s), 3.83 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.91 (2H, s), 3.92~3.98 (2H, s) 分子式 : $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$												
234		融点 (°C) : 145~148 元素分析値 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ としして) <table border="1"> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>62.82</td> <td>7.50</td> <td>2.85</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>62.72</td> <td>7.06</td> <td>2.82</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	62.82	7.50	2.85	実測値 (%)	62.72	7.06	2.82
	C	H	N											
理論値 (%)	62.82	7.50	2.85											
実測値 (%)	62.72	7.06	2.82											
235		融点 (°C) : 192~194 元素分析値 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ としして) <table border="1"> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>62.82</td> <td>7.50</td> <td>2.85</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>62.45</td> <td>7.22</td> <td>2.72</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	62.82	7.50	2.85	実測値 (%)	62.45	7.22	2.72
	C	H	N											
理論値 (%)	62.82	7.50	2.85											
実測値 (%)	62.45	7.22	2.72											
236		融点 (°C) : 226~238 (分解) 元素分析値 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ としして) <table border="1"> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>62.82</td> <td>7.50</td> <td>2.85</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>62.27</td> <td>7.63</td> <td>2.74</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	62.82	7.50	2.85	実測値 (%)	62.27	7.63	2.74
	C	H	N											
理論値 (%)	62.82	7.50	2.85											
実測値 (%)	62.27	7.63	2.74											
237		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.78~1.40 (14H, s), 3.86 (2H, s), 3.86 (2H, s), 3.91 (2H, s), 3.91 (2H, s), 8.78 (1H, s), 9.80~ 9.85 (2H, s), 7.09 (2H, s) 分子式 : $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$												

表 10 (続 命)

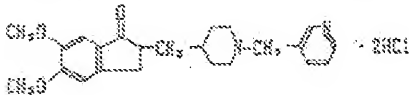
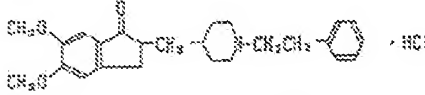
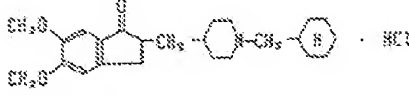
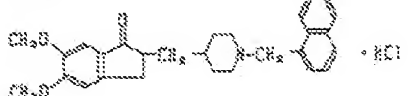
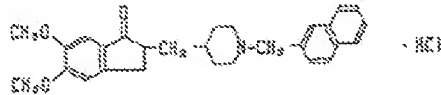
実施例	結 晶 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
238		融点 (℃) : 224~226 (分解) 元素分析値 (C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · 2HCl として) 理論値 (%) C 60.93 H 5.97 N 13.10 実測値 (%) C 60.80 H 5.80 N 13.04
239		融点 (℃) : 252~258 (分解) 元素分析値 (C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HCl として) 理論値 (%) C 75.83 H 7.50 N 7.66 実測値 (%) C 75.63 H 7.48 N 7.57
240		融点 (℃) : 225~228 (分解) 元素分析値 (C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HCl として) 理論値 (%) C 75.81 H 7.60 N 7.59 実測値 (%) C 75.77 H 7.48 N 7.51
241		融点 (℃) : 226~227 (分解) 元素分析値 (C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HCl として) 理論値 (%) C 75.77 H 7.60 N 7.63 実測値 (%) C 75.71 H 7.59 N 7.61
242		融点 (℃) : 243~245 (分解) 元素分析値 (C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HCl として) 理論値 (%) C 75.77 H 7.60 N 7.63 実測値 (%) C 75.76 H 7.62 N 7.61

表 10 (続 命)

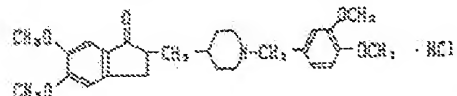
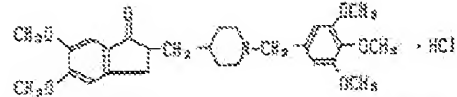
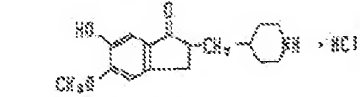
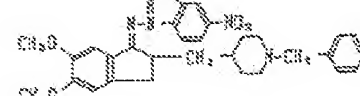
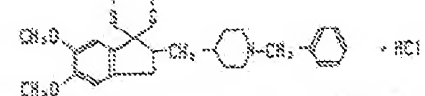
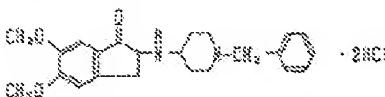
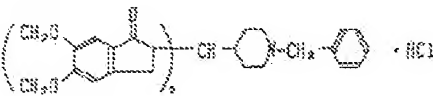
実施例	結 晶 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
243		融点 (℃) : 191~192 元素分析値 (C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> · HCl として) 理論値 (%) C 68.80 H 7.30 N 13.94 実測値 (%) C 68.64 H 7.27 N 13.78
244		融点 (℃) : 219~221 元素分析値 (C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> · HCl として) 理論値 (%) C 68.69 H 7.17 N 13.71 実測値 (%) C 68.67 H 7.19 N 13.72 NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 7.14 (d, 1H, m), 6.84 (2H, m), 6.70 (1H, m), 6.64 (1H, m)
245		分子式 : C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HCl
246		融点 (℃) : 182~183 元素分析値 (C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> として) 理論値 (%) C 64.33 H 6.04 N 12.62 実測値 (%) C 64.42 H 6.16 N 12.62
247		融点 (℃) : 240~241 (分解) 元素分析値 (C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HCl として) 理論値 (%) C 75.46 H 7.68 N 7.85 実測値 (%) C 75.14 H 7.70 N 7.90

表 10 (続き)

実施例	化 学 式	物 理 化 学 定 数 (融点、元素分析値、 $\eta_{inh}$ など)								
242		融点 (°C) : 180~185 (分解) 元素分析値 ( $C_{22}H_{26}N_2O_3 \cdot 2HCl$ として) <table><tr><td>理論値 (%)</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>58.13</td><td>5.45</td><td>5.16</td></tr></table>	理論値 (%)	C	H	N	実測値 (%)	58.13	5.45	5.16
理論値 (%)	C	H	N							
実測値 (%)	58.13	5.45	5.16							
243		融点 (°C) : 235~238 (分解) 元素分析値 ( $C_{22}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl$ として) <table><tr><td>理論値 (%)</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>59.34</td><td>5.65</td><td>5.21</td></tr></table>	理論値 (%)	C	H	N	実測値 (%)	59.34	5.65	5.21
理論値 (%)	C	H	N							
実測値 (%)	59.34	5.65	5.21							

第 1 頁の続き

①Int. Cl.<sup>7</sup>

識別記号

序内整理番号

A 61 K 31/445  
 31/47  
 31/485  
 31/55  
 C 07 D 211/08  
 211/40  
 285/10  
 401/00  
 405/12  
 413/05  
 471/04

1 0 4 H

7375-4C  
 7180-4C  
 7180-4C  
 6742-4C  
 6742-4C  
 6742-4C  
 6742-4C  
 6742-4C  
 6742-4C

②発 明 者 荒 木 伸  
 ②発 明 者 小 笠 貴 史  
 ②発 明 者 篠 田 篤 彦  
 ②発 明 者 小 笠 美 智 子  
 ②発 明 者 山 津 清 寛

茨城県つくば市竹園 2-11-6 柏マンション401号  
 茨城県つくば市吾妻 4-14-5 ヴィラ・エスポワール  
 206号  
 茨城県つくば市並木 4-15-1 ニューライフ並木406  
 茨城県つくば市吾妻 4-14-5 ヴィラ・エスポワール  
 206号  
 神奈川県鎌倉市今泉台 7-23-7

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成9年（1997）1月14日

【公開番号】特開平2-169569

【公開日】平成2年（1990）6月29日

【年通号数】公開特許公報2-1696

【出願番号】特願昭63-324620

【国際特許分類第6版】

C07D 207/09

A61K 31/40 AAM

31/435

31/445

31/47

31/495

31/55

C07D 211/08

211/40

295/10

401/00

405/12

413/06

471/04 104

【F I】

C07D 207/09 8217-4C

A61K 31/40 AAM

31/435

31/445 9454-4C

31/47

31/495

31/55

C07D 211/08 9284-4C

211/40 9284-4C

295/10 9283-4C

401/00 7602-4C

405/12 7602-4C

413/06 7602-4C

471/04 104 H 7602-4C

特許 第 169569 号

特許 第 169569 号

平成7年12月28日

特許庁長官 殿

## 1. 名称の表示

特開特許第2000-024626号

## 2. 発明の名称

環状アミン誘導体を含有する医薬

## 3. 発明をする者

発明者の氏名 特許出願人

メーザイ薬業株式会社

## 4. 代理人

東京都中央区日本橋區町1丁目8番11号  
日本橋丁ビル

(8858) 森田士郎 特許代理人

電話 (03) 5553-7500 (代)

## 5. 発明の対象

特許請求の範囲

## 6. 発明の内容

要約の要旨

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の用途から派生することが提案され、実際に実施されている。代表的なものとして、抗コリンエステラーゼ阻害剤として、フゾスチグミン、ネトラジドロマイノマシリンなどがあるが、これらの薬剤は効果が十分でない、好ましくない副作用があるなどの欠点を有しており、決定的な治療薬はないのが現状である。

更に、環状コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 阻害作用もこれらの薬剤の治療に有効であることが知られている。

そこで本発明者は、この作用を有する化合物について長年にわたって鋭意研究を重ねてきた。

その結果、後述する発明式(1)で示される環状アミン誘導体が、所期の目的を達することが可能であることを発見した。

試薬としては下記の構造式(1)で示される本発明化合物は、優れたコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 阻害作用を有し、更に強力かつ選択的に高い抗アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する。脳内のアセチルコリンを増量すること、記憶障害を減らすことが可能であること、及び脳内の分野で作用されているフゾスチグミンと比較し、作用持続時間が長く、副作用が低いという大きな特徴を有しており、本発明の薬効は極めて高い。

本発明化合物は、コリンアセチルトランスフェラーゼの阻害作用に基づいて作用されるもので、従って中枢性コリン神経、特に神経伝達物質としてのアセチルコリンの生体内の欠乏が原因となる様々な疾患の治療・予防に有効である。

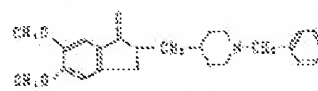
代表的なものとしては、アルツハイマー型老年痴呆に代表さ

## 1. 発明の名称

環状アミン誘導体を含有する医薬

## 2. 特許請求の範囲

## 1. 本発明



て表される環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩や誘導体成分とするコリンアセチルトランスフェラーゼ阻害作用に基づく疾患の治療・予防剤。

## 2. 発明の簡単な説明

〔発明の要旨〕

本発明は、環状アミン誘導体含有成分とする医薬に関する。

〔発明に係る発明及び技術的効果〕

老年人口が急激に増大する中で、アルツハイマー型老年痴呆などの老年痴呆の治療手段を模索することが急務されている。

しかしながら、現在のところ、老年痴呆を薬物で治療する試みは数々なされているが、これらの薬剤に長期間に有効とされる薬剤は今のところ存在しない。

これらの薬剤の治療薬の開発は幾々の方角から研究されているが、有力な方向としてアルツハイマー型老年痴呆は、脳のコリン作能性神経低下を伴うことから、アセチルコリン阻害物質、

れる各種効果があるが、そのほかバチントロン阻害剤、ビョウ病、神経性運動障害などを治療することができると。

従って、本発明の目的は、医薬としてとりわけ中枢神経系の疾患の治療・予防に有効な新規環状アミン誘導体を提供すること、この新規環状アミン誘導体の製造方法を提供すること、及びそれを有効成分とする医薬を提供することである。

〔発明の構成及び効果〕

本発明の目的化合物は、次の構造式(1)で表される環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩である。



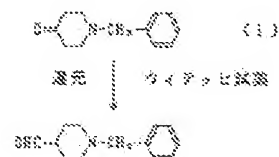
本発明において、薬理学的に許容できる塩とは、例えば硫酸塩、硝酸塩、塩化水素塩、リン酸塩などの有機酸塩、無機酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタン磺酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。

なお、本発明化合物は、不斉炭素を有するので光学異性体、ジアステレオマーなどが存在しうるが、いずれも本発明の範囲に含まれる。

本発明化合物の製造方法は種々考えられるが、代表的な方法について述べれば以下の通りである。



一方、アルデヒド体は例えば以下の方法により製造することができる。



即ち上記の如く、式(1)で表される化合物を出発物質とし、これを上記の方法によりアルデヒド体とすることにより、即時とする出発物質を得ることができる。

ウィデッヒ試験としては、例えばメトキシメチレントリフェニルホルムランを用いる。

メトキシメチレントリフェニルホルムランは、メトキシメチレントリフェニルホルムホルムタロイドとホルムチルリチウムとから、例えばエーテル又はテトラヒドロフラン中で合成される。この中にナトリウムを加え、加熱によってアルデヒドを合成することができる。

以上のようにして得られる製造法(1)の化合物及びその酸付加体は本発明に用いられ、特にアルツハイマー型老年痴呆の治療に有効である。

製造法(1)で表される化合物及びその酸付加体の有効性を示すために、薬理試験結果を以下に説明する。

#### 試験例1

##### Fig. 3) アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

表 2

化合物	用量 (mg/kg)	AChE阻害作用 (%)
Saline		0
?	?	5 *
実施例1 の化合物	5	17 **
	10	36 **
	20	47 **

#### 試験例2

##### ニコチン受容体阻害作用に対する作用

Wistar系雄性的ラットを用い、測定としてはstep-through法の明暗箱を使用した。試行の1時間前に被験系腹腔注射し、30分後にニコチン(0.5mg/kg(ip))を投与した。明暗箱内では明室に動物を入れ、暗室に入った直後にクロゲンジアを閉め電気ショックを床のグリッドから与えた。5時間後に保持試行として再び動物を明室に入れ、暗室に入るまでの時間を測定し評価した。

結果は投与後時間とニコチン投与時の反応時間の差を100%とし検体により何%増減したか(Reverse%)で表した。

1) Z. Sokolansky & Jervik: Int. J. Neuropharmacol., 217-222 (1987)

結果を表3に示す。

アセチルコリンエステラーゼ阻害として、マウス脳ホスホノートを阻害して、Ellmanの方法<sup>1)</sup>に準拠してアセチルコリンエステラーゼ活性を測定した。マウス脳ホスホノートに、基質としてアセチルチオコリン、被験体及びDVTNを添加し、インキュベーション後、生成したチオコリンが5,5'-DITと反応し、生じる黄色産物を412nmにおける吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を表した。

検体のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性は50%阻害濃度(10%)で表した。

結果を表1に示す。

1) Ellman, G.L., Courtney, S.D., Andres, V. and Featherstone, R.H. (1961) Biochem. Pharmacol., 7, 88-95

表 1

化合物	AChE阻害作用 10% (μM)
実施例1の化合物	0.0053

#### 試験例3

##### Fig. 4) アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

ラットに被験体を腹腔注射し、その1時間後に大脳半球を摘出し、ホモジナイズ後、アセチルコリンエステラーゼ活性を測定した。なお、生体食塩水浸出液を対照とした。

結果を表2に示す。

表 3

化合物	用量 (mg/kg)	Reverse%
実施例1 の化合物	0.125	55
	0.25	98

#### 試験例4

##### コリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)阻害作用の測定

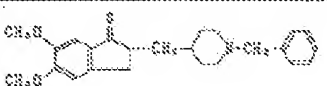
##### チャット酵素の脳神経細胞の培養並びに神経細胞中コリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)阻害作用の測定

Nefti<sup>1)</sup>らの方法に準じてラット胎児の脳神経細胞の培養を行った。ウィスター系雄性的ラット17日胎の胎児大脳半球をトリプシン処理した。細胞数を $2 \times 10^5$ 個/0.5mlに調整し、同時に被験化合物を添加してマイクロプレートに播し、37°C, 5%CO<sub>2</sub>-95%O<sub>2</sub>で7日間培養した。マイクロプレート中の培養神経細胞のChAT活性はFonnum<sup>2)</sup>の方法に準じて測定した。神経細胞培養液に<sup>3</sup>H-Acetyl Coenzyme Aを加えて7時間反応させ、生成した<sup>3</sup>H-Acetylcholineをテトラフェニルボロン存在下トルエンにて抽出し、液体シンチレーションカウンタにて測定し、ChAT活性を求めた。被験体のChAT阻害作用はコントロール4で表した。結果を表4に示す。

1) P. Nefti, J. Haytikh, F. Benarrobin, A. Guba, R. Newman and R. Schwab, Neuroscience, 14, 665-675 (1985)

2) P. Fonnum: J. Neurochem., 24, 497-506 (1975)

表 4

化 合 物	757781619279-1 (RAT) 試験結果	
	500g	% of 500g
	10 <sup>-6</sup> g	56
	10 <sup>-5</sup> g	114 <sup>*</sup>
	10 <sup>-4</sup> g	118 <sup>**</sup>

上記の実験実験例から強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用及びコリンアセチルトランスフェラーゼ阻害作用を有していることが知られた。

本発明化合物(1)は、従来のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とは構造を著しく異にすること、優れたコリンアセチルトランスフェラーゼ阻害作用を有し、更に強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、このほか生作用阻害作用市が大きいこと、作用持続性が高いこと、水溶性が高く、且つ極めて安定な化合物であり、薬物に有害であること、及び生体毒性等が極めて低く、*LD50* 500 mg/kg を受けるべく、且つ脳内移行性もよいなどの特徴を有している。

従って、本発明の目的は、コリンアセチルトランスフェラーゼ阻害作用に依りて種々の治療法、脳血管障害治療法に有効な化合物を治療剤とする効果を達成することにある。

なお、本発明化合物について、ラットにおける急性毒性を行ったところ、約100mg/kg以下で顕著な毒性を示さなかった。本発明化合物は、コリンアセチルトランスフェラーゼ阻害作用が

有効なものであることは、代償的な実験をあげれば、各種老人性痴呆症；特にアルツハイマー型老年痴呆症、脳卒中（脳出血、脳梗塞）、脳動脈硬化症、脳脊髄液などに伴う脳血管障害；脳血管障害、脳血管障害などに伴う知覚力低下、言語障害、運動低下、記憶障害、視覚障害、聴覚障害、呼吸器障害などの治療、予防、緩解、改善などに有効である。

本発明化合物はコリンアセチルトランスフェラーゼ阻害作用がこれらの疾患に有効なのは、上記の作用により脳内のアセチルコリンが増加されることに基づくものと考えられる。

更に、本発明化合物は強力かつ選択性の高いアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有するので、これらの作用に基づく薬品としても有用である。

特に、アルツハイマー型老年痴呆症の改善、例えばパンチンリン酸塩類、ドリック類、胆碱性薬品などにも有効である。

本発明化合物をこれらの疾患として使用する場合は、脳内投与若しくは経口投与により投与されるが、投与は経口内、皮下、筋肉内など投与剤、投与若しくは皮下投与など投与剤により投与される。投与量は、症状の程度；患者の年齢、性別、体重、感受性；投与方法；投与の時期、回数、投与剤の性質、種類、濃度；有効成分の濃度などによって異なり、特に限定されないが、通常成人1日あたり約0.1〜300 mg、好ましくは約1〜100mgであり、これを通常1日1〜4回にわけて投与する。

本発明化合物を製剤化するためには、薬剤の投与時における通常の方法で錠剤、散剤、点眼液、注射剤、カプセル剤など

の薬剤とする。

治療剤を調製する場合には、通常必要により賦形剤、崩壊剤、緩衝剤、溶媒化剤、溶解助剤、安定化剤、保存剤、保存剤などを添加し、通常により錠剤、点下、筋肉内注射剤とする。その調剤法により投与により薬効増進効果とすることも可能である。

賦形剤としての例を挙げれば、例えばメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシメチルセルロース、アラビノガム、トウモロコシ澱粉、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

溶解助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬脂酸セマン油、ポリビニルピロリドン、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マグネシウム、トマン酸脂肪酸エステルなどを挙げることができる。

また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーナル等が、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げることができる。

(実 施 例)

以下に実施例に従って本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の技術的範囲がこれらの実施例の範囲に限定されるものではないことはいうまでもない。

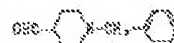
なお、下記の実施例において、*LD50* の値はすべてラットでの試験値を示す。

#### 例 1

1-ベンジル-4- $\{[5,8-ジメチル-1-イソインドル-1-yl]-2-イリジン-2-yl\}$ メチルピペリジン-2-カルボキシ塩



例 2 1-ベンジル-4- $\{[5,8-ジメチル-1-イソインドル-1-yl]-2-イリジン-2-yl\}$ メチルピペリジン-2-カルボキシ塩



1-ベンジル-4- $\{[5,8-ジメチル-1-イソインドル-1-yl]-2-イリジン-2-yl\}$ メチルピペリジン-2-カルボキシ塩

28.0gを無水エーテル 200mlに溶解させ、1.6M ユーピテルリチウムハルゲン化物を溶液にて滴下した。溶液にて30分攪拌した後、5で中和し、1-ベンジル-4- $\{[5,8-ジメチル-1-イソインドル-1-yl]-2-イリジン-2-yl\}$ メチルピペリジン 14.35gの無水エーテル30ml溶液を加えた。溶液にて30分攪拌した後不溶物を濾別し、溶液を減圧濃縮した。これをエーテルに溶解し、15濃度にて抽出した。さらに水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12とした後、酸化メチレンにて抽出した。濃縮マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた濃縮物をシリカゲルカラムにて精製し、最終物量2.50g（収率55%）を得た。

これをメタノール40mlに溶解し、15濃度10mlを加えた。3時間加熱濃縮した後、減圧濃縮し、濃縮液を水に溶解後水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12とし、酸化メチレンにて抽出した。乾燥食塩水にて洗浄後、濃縮マグネシウムにて乾燥し、



反応液を待たれた溶液をシリカゲルカラムにて精製し、

精製化合物2.77g (収率54%) を単収物として得た。

・分子式:  $C_{15}H_{11}NO$

・ $^{1}H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$ : 1.40~2.45(7H, m), 2.73(2H, d), 3.45(2H, s), 7.20(2H, s), 8.35(1H, s)

#### 例 1-1-ベンジル-4-((5,6-ジメトキシ-1-インドリル)-2-イリジン)-2-イリジン

・2-イリジン・メチルペリジンを、精製物の合成

この反応はアルゴン雰囲気で行った。

無水THF 10ml中にジインプロピルアミン2.05mlを加え、さらにこれにて1.00g-ブチリチウムヘキサノール溶液0.12mlを加えた。9で10分攪拌した後、-78℃まで冷却し、5,6-ジメトキシ-1-インドリル2.25gの無水THF 30ml溶液とヘキサメチルホスホリド2.31mlを加えた。-78℃で15分攪拌した後、6で得た1-ベンジル-4-メチルペリジンカルボアルデヒド2.75gの無水THF 10ml溶液を加えた。室温まで徐々に攪拌し、さらに室温にて2時間攪拌した後、1%酸化マンガン水溶液を加え、反応液を分取した。水層を酢酸エチルにて抽出し、さらに含む水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層マグネシウムで乾燥後、減圧蒸留し、得られた無水シリカゲルカラム(固定メチレン:エタノール=500:1~100:1)にて精製した。反応液を減圧蒸留した後、残液を酸化メチレンに溶解し、10%硫酸・酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧蒸留して結晶を得た。これをエタノール-THFから再結晶化し、次の特性を有する精製化合物4.40g (収率55%)を得た。

	C	H	N
理論値 (%)	81.00	7.27	5.97
実験値 (%)	80.55	7.45	5.92

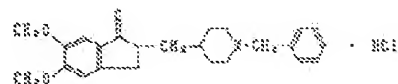
・融点(℃): 237~238 (分解)

・元素分析値:  $C_{15}H_{11}NO$ ・HClとして

	C	H	N
理論値 (%)	83.44	6.82	6.36
実験値 (%)	83.51	6.78	6.30

#### 例 1-2-ベンジル-4-((5,6-ジメトキシ-1-インドリル)-2-イリジン)-2-イリジン

・2-イリジン・メチルペリジンを、精製物の合成



精製物1で得られた1-ベンジル-4-((5,6-ジメトキシ-1-インドリル)-2-イリジン)-2-イリジン0.40gをTHF 10mlに溶解し、10%パラリウム・炭素0.04gを加えた。反応液にて8時間を反応させた後、反応液を減圧し、反応液を減圧蒸留した。この残液をシリカゲルカラム(固定メチレン:エタノール=50:1)にて精製し、反応液を減圧蒸留した後、残液を酸化メチレンに溶解し、10%硫酸・酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧蒸留して結晶を得た。これをエタノール-THFから再結晶化し、次の特性を有する精製化合物0.34g (収率85%)を得た。

・融点(℃): 211~212 (分解)

・元素分析値:  $C_{15}H_{11}NO$ ・HClとして

出願人代理人 大 谷 啓